

Bestimmung der renalen seitengetrennten Kontrastmittelclearance
mittels
mehrphasiger Spiralcomputertomographie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Oliver Scharwat aus Bonn

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie

Abteilung Diagnostische Radiologie
Direktor: Prof. Dr. W. S. Rau

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: PD Dr. N. Hackstein

Gutachter: Prof. Dr. H. Traupe

Tag der Disputation: 29. 04. 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Material und Methoden	9
2.1	Physiologische Grundlagen	9
2.1.1	Clearance – Begriff	9
2.1.2	Clearance – Bestimmung	10
2.2	Patienten	15
2.3	Plasmaclearance	17
2.3.1	Methode	17
2.3.2	Kontrastmittel	18
2.3.3	Messprotokoll	18
2.4	Szintigraphie	20
2.4.1	Radiopharmazeutika	20
2.4.2	Messprotokoll	20
2.4.3	Methode	21
2.4.4	Strahlenbelastung	22
2.5	CT-Clearance	23
2.5.1	Messprotokoll	23
2.5.2	Bildbearbeitung und Datenerhebung	24
2.5.3	Methode	26
2.5.4	Strahlenbelastung	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Globale Clearance	33
3.2	Seitengetrennte Clearance	36
3.3	Nierenvolumen in der Computertomographie	38
3.4	Anteil des vaskulären Raumes am Nierengesamtvolumen	39

3.5	Plasmaclearance versus Nierenvolumen und Alter	40
3.6	Hämatokrit versus CT-Dichte der Aorta	42
4	Diskussion	43
5	Zusammenfassung	53
5.1	Summary	54
6	Literaturverzeichnis	55
7	Anhang	59

1 Einleitung

In dieser Arbeit wird ein neues Verfahren zur Bestimmung der Clearance von Röntgenkontrastmittel in der Computertomographie evaluiert. Das Verfahren wird im folgenden „CT-Clearance“ genannt. Es bestimmt die Nierenfunktion für rechte und linke Niere seitengetrennt.

Die moderne Computertomographie ermöglicht eine schnelle und exakte Dichtebestimmung eines Volumenelementes („Voxel“). In der kontrastmittelgestützten Computertomographie erfolgt eine Dichteanhebung aller durchbluteten und damit kontrastmittelanreichernden Gewebe. Vergleicht man die Gewebedichte vor der Injektion (native Phase) mit der nach Kontrastmittelapplikation, entspricht der Unterschied exakt proportional der Änderung der Kontrastmittelkonzentration in diesem Volumenelement. Dieser Zusammenhang gilt für einen weiten Konzentrationsbereich des applizierten Kontrastmittels [Blomley, Coulden et al. 1993].

Die Ganzkörperclearance aller modernen nichtionischen Röntgenkontrastmittel entspricht der glomerulären Filtrationsrate deshalb so genau, da diese Agenzien fast ausschließlich über glomeruläre Filtration ausgeschieden werden [Brown, O'Reilly 1991].

Es existieren bereits verschiedene Methoden zur Ermittlung der globalen und seitengetrennten Nierenfunktion:

Zur Bestimmung der *globalen Nierenfunktion* eignen sich das Serumkreatinin, die 24-h Kreatinin-Clearance, oder auch die Inulinclearance im „Steady-State“- bzw. „Single-Shot“-Verfahren.

Neben der Katheterisierung beider Ureteren, ist die nuklearmedizinische DTPA- bzw. EDTA-Clearancebestimmung die etablierte Methode, zur Berechnung der *seitengetrennten Nierenfunktion*.

Die genannten Verfahren sind unterschiedlich genau und variieren im Einzelnen in ihrer praktischen Anwendbarkeit:

Der **Kreatiningehalt im Serum** ist ein, im klinischen Alltag routinemäßig verwendeter Parameter, zur Einschätzung der globalen Nierenfunktion.

Kreatinin ist eine Substanz die im Muskelstoffwechsel anfällt und über die Niere ausgeschieden wird. Die ermittelte Serumkonzentration gilt als Maß für die Nierenfunktion. Die obere Grenze des Normbereichs der Kreatininkonzentration im Plasma liegt bei 1,2 bis 1,5 mg/dl. Darüber hinausgehende Werte weisen auf eine Einschränkung der Nierenfunktion hin.

Der Kreatininwert hat den Nachteil, dass seine obere Grenze erst überschritten wird, wenn eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate um 40-50 % - im Einzelfall sogar um 80 % - vorliegt [Klinke, Silbernagl 1996].

Der Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum ist zudem ein wenig spezifischer Hinweis auf eine Einschränkung der Nierenfunktion. Ein erhöhter Wert kann zum Beispiel auch durch vermehrte Muskularbeit nach einer sportlichen Leistung oder durch Muskelzerfall bedingt sein.

Eine genauere Methode zur Messung der globalen glomerulären Filtrationsrate ist die Bestimmung der **endogenen Kreatininclearance** über den 24-Stunden-Sammelurin.

Aber auch diese Methode birgt einige Nachteile: Neben dem Zeitaufwand, einer 24-stündigen Sammelperiode plus Auswertungszeit, bestehen zahlreiche Störgrößen während der Sammelperiode. Kreatininhaltige Nahrung oder ungenügende Flüssigkeitsaufnahme beeinflussen das Messergebnis. Vor allem Urinsammelfehler limitieren den Einsatz dieser Methode im klinischen Alltag.

Dadurch sind die Bestimmung von Kreatinin im Serum und endogener Kreatininclearance nur von begrenztem praktischem Wert in ihrer Aussage zum Grad der renalen Funktion, und dem Verlauf renaler Erkrankungen.

Als exaktestes Verfahren zur Bestimmung der globalen glomerulären Filtrationsrate gilt die Steady-State Messung der **Inulinclearance** [Florijn et al. 1994]. Dabei muss Inulin über einen bestimmten Zeitraum intravenös injiziert werden, um einen konstanten Plasmaspiegel („Steady-State“) zu erhalten. Florijn zeigte, dass auch über eine einmalig

verabreichte Dosis Inulin („Single-Shot“) die glomeruläre Filtrationsrate mit gleicher Genauigkeit bestimmt werden kann.

Zahlreiche Studien belegen die Verwendbarkeit nichtionischer Röntgenkontrastmittel wie Iohexol [Brown, O`Reilly 1991] und Iopromid [Gaspari et al. 1995] als Testsubstanzen zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate.

In dieser Studie wird die Single-Shot-Clearance von Iopromid als Referenzverfahren zur Messung der globalen glomerulären Filtrationsrate eingesetzt.

Die seitengetrennte Nierenfunktion im Sinne der relativen glomerulären Filtrationsrate (GFR) wird als prozentualer Wert der totalen GFR (Summe der glomerulären Filtrationsraten beider Nieren) angegeben.

Eine genaue Methode zur Bestimmung der relativen glomerulären Filtrationsrate ist die **Katheterisierung beider Ureteren**. Über die einfache Harnableitung wird die ausgeschiedene Urinmenge jeweils für rechte und linke Niere bestimmt. Das Verfahren liefert sehr exakte Werte für die relative glomeruläre Filtrationsrate. Es wird aber aufgrund der Invasivität heute kaum noch eingesetzt.

Im klinischen Alltag wird die relative Nierenfunktion mittels **dynamischer Nierenfunktionsszintigraphie** gemessen. Diese erfordert die intravenöse Injektion eines radioaktiven Stoffes (Nuklid). Über eine Gammakamera, einem Detektor für die vom Nuklid ausgehende radioaktive Emission, werden Daten über Verteilung und Ausscheidung des Nuklids gesammelt. Neben der Nierenfunktion liefert das Verfahren Informationen zur anatomischen Nierenlage, zur Nierendurchblutung und zu den Abflussverhältnissen. Die Morphologie wird hierbei allenfalls grob abgebildet.

Die Nierenfunktionsszintigraphie mit Tc-99m MAG-3 [Bubeck et al. 1987 und Bubeck 1992] bzw. Tc-99m DMSA dient in dieser Untersuchungsreihe als Referenzverfahren zur Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion.

Das hier untersuchte, neue Verfahren zur Messung der seitengetrennten glomerulären Filtrationsrate beruht auf einer mehrphasigen, intravenös kontrastmittelverstärkten Computertomographie. Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate erfolgt mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells, welches bereits von Rutland zur Hintergrund- und Perfusionskorrektur bei der Nierenszintigraphie eingesetzt wurde [Rutland 1983].

Von Patlak und Mitarbeitern wurde das Verfahren zur Messung von Transferkonstanten der Blut-Hirn-Schranke mittels Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt [Patlak et al. 1983]. Bei Blomley und Mitarbeitern fand dieser sog. Patlak-Plot erstmals seine Anwendung in der kontrastmittelverstärkten Computertomographie, wobei Blomley die Kontrastmittelclearance einer exemplarisch ausgewählten Volumeneinheit bestimmte [Blomley, Dawson 1996].

Tsushima und Mitarbeiter berechneten 1998 die seitengetrennte Kontrastmittelclearance mittels Patlak-Plot. Sie verwendeten eine serielle Computertomographie und bestimmten ebenfalls die Clearance einer Volumeneinheit. Diese verglichen sie mit physiologischen Normwerten aus der Literatur.

Die zuvor genannten Studien extrapolieren aus den Daten einer exemplarisch gewerteten Nierenschicht die gesamte Nierenfunktion.

In dieser Arbeit wird die globale und relative glomeruläre Filtrationsrate erstmals mit einem Spiral-CT bestimmt. Dadurch wird die Einbeziehung des gesamten Nierenparenchyms zur Berechnung der Nierenfunktion ermöglicht.

2 Material und Methoden

2.1 Physiologische Grundlagen

2.1.1 Clearance – Begriff

Definitionsgemäß ist die Clearance einer beliebigen Substanz diejenige Plasmamenge, die pro Zeiteinheit von dieser Substanz geklärt wird (engl.: to clear = klären, reinigen). Sie wird in ml/min angegeben (Gl. 1).

Erfolgt die Elimination eines Stoffes ausschließlich über renale Mechanismen, ist die Plasmaclearance dieser Indikatorsubstanz ein Maß für die renale Clearance.

$$\text{Clearance} = \frac{\text{ausgeschiedene Substanzmenge}}{\text{Plasmakonzentration der Substanz}}$$

Gleichung 1 Clearance-Definition bei konstanter Plasmakonzentration („Steady-State“).

Die Mechanismen der renalen Clearance sind die Filtrationsfunktion der Bowman-Kapsel, sowie die Sekretions- und Reabsorptionsfunktion des Tubulussystems.

Die Clearance ist weiter abhängig von den pharmakokinetischen Eigenschaften der Indikatorsubstanz wie der Wasser- und Lipidlöslichkeit, sowie der Affinität des Substrats zu den verschiedenen tubulären Transportsystemen (Substratspezifität der Clearance).

Die renale Clearance ist mit der glomerulären Filtrationsrate identisch, wenn das Substrat nicht an Proteine gebunden, nicht verstoffwechselt und nicht vom Tubulussystem sezerniert oder reabsorbiert wird. Dies gilt zum Beispiel für Inulin.

Moleküle, die aufgrund starker tubulärer Sekretion schon während der ersten

Nierenpassage fast vollständig aus dem Blut entfernt werden, geben Auskunft über den effektiven renalen Plasmafluss. Dies trifft vor allem für Paraaminohippurat (PAH) zu, welches nach der ersten Nierenpassage bereits zu 90% ausgeschieden ist, und eine ca. fünfmal größere Clearance als Inulin hat.

Die renale Clearance verhält sich zum renalen Plasmafluss direkt proportional. Das arteriovenöse Konzentrationsgefälle hat ein indirekt proportionales Verhältnis zur renalen Ausscheidung eines Stoffes.

2.1.2 Clearance – Bestimmung

Moderne, intravenös verwendete Röntgenkontrastmittel haben ein Molekulargewicht von 600 bis 1600 [Dean, Plewes 1984]. Dadurch verhalten sie sich wie Inulin, welches mit einem Molekulargewicht von 5000 in der Physiologie als Marker der Extrazellulärflüssigkeit Anwendung findet. Clearancewerte dieser Kontrastmittel entsprechen der glomerulären Filtrationsrate [Blomley, Dawson 1996].

Das, in dieser Arbeit verwendete Röntgenkontrastmittel Iopromid verteilt sich nach der Injektion schnell aus dem Intravasalraum in das Interstitium. Es gibt keinen signifikanten Übertritt in die Zelle. Die Elimination des Kontrastmittels findet aufgrund der geringen Eiweißbindungsrate von weniger als 1 %, fast vollständig über die Nieren statt. Ein Teil wird hepatisch ausgeschieden und über die Faeces eliminiert. Der renale Eliminationsmechanismus ist ausschließlich die glomeruläre Filtration.

Frennby belegte diesen Sachverhalt durch eine Studie an nephrektomierten Schweinen. Er erhielt für die extrarenale Clearance von Iohexol Werte von < 2 ml/min (Inulin < 2 ml/min) [Frennby et al. 1996]. Die totale Clearance von Iopromid entspricht annähernd der glomerulären Filtrationsrate [Schering 1996].

Auf die Verteilung und Elimination des Kontrastmittels lässt sich das Zwei-Kompartiment-Modell nach Sapirstein und Mitarbeitern (1955) anwenden. Es gilt für einzzeitig injizierte Substanzen, die sich nacheinander über zwei Kompartimente im

Körper verteilen. Rasch kommt es zu einer freien, wechselseitigen Diffusion zwischen den zwei Kompartimenten Plasma und Interstitium, und zur einseitigen Filtration aus dem Plasma in den Urin (Abb. 1).

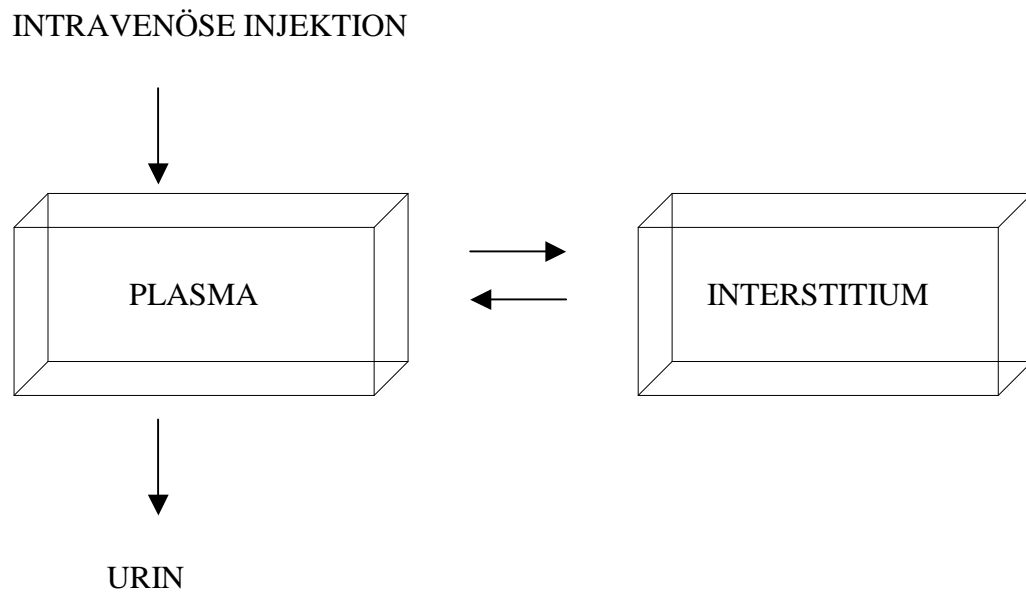


Abbildung 1 Graphische Darstellung eines Zwei-Kompartiment-Modells

Die Plasmakonzentrationskurve (Abb. 2) zum Zwei-Kompartiment-Modell entsteht aus der Summe zweier exponentieller Funktionen.

$$c(t) = A \cdot \exp^{-tB} + C \cdot \exp^{-tD}$$

Gleichung 2 Funktionsgleichung zur Plasmakonzentrationskurve in Abb. 2.

Dabei ist $c(t)$ die Jodkonzentration im Blut zum Zeitpunkt t . Die Parameter $A-D$ werden durch mehrere Konzentrationsbestimmungen im Plasma festgelegt und beschreiben den Verlauf der Plasmakonzentrationskurve. Der erste Summand steht für den ersten steil verlaufenden Teil der Kurve, der zweite für den flachen langsam abfallenden Abschnitt.

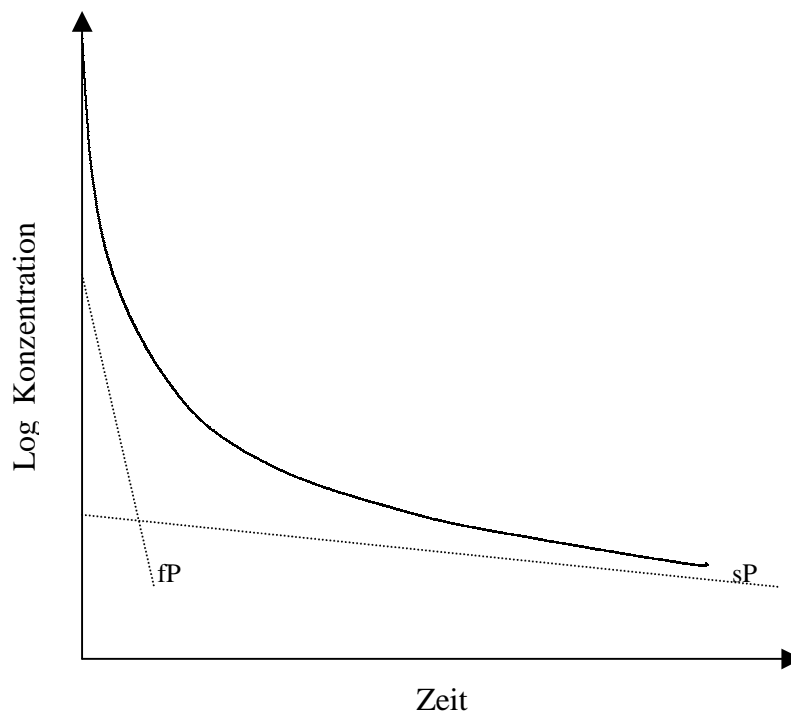


Abbildung 2 Kontrastmittelkonzentration im Blut (auf einer logarithmischen Skala) gegen die Zeit in einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell. Die zwei Geraden repräsentieren die Konstanten für die frühe (fP) und die späte Phase (sP).

Der initiale Verlauf des Graphen stellt den Abfluss der Substanz vom ersten ins zweite Kompartiment, gemäß dem starken Konzentrationsgefälle zwischen Plasma- und Extravasalraum, kurz nach der Injektion dar. Der sich anschließende, flach verlaufende

Abschnitt repräsentiert die renale Clearance. In diesem Abschnitt kommt es zu einem Konzentrationsangleich zwischen den zwei Kompartimenten. Ein Stoffaustausch findet netto nicht mehr statt. Die Konzentrationsabnahme im ersten Kompartiment, dem Plasmavolumen, wird alleine durch die renale Clearance bedingt.

Zur Bestimmung der Clearance muss die Plasmakonzentration der Indikatorsubstanz gemessen werden. Eine Methode zur Bestimmung der Kontrastmittelclearance ist das „Steady-State“-Verfahren. Um ein Fließgleichgewicht herzustellen, bedient sich die Methode einer kontinuierlichen Zufuhr der Substanz. Ein zuverlässiges Verfahren, welches jedoch aufwändig in der Durchführung ist (kontinuierliche Infusion, Messungen der Konzentration in Plasma und Urin). Klinisch gebräuchlicher und in dieser Arbeit angewendet, ist die „Single-Shot“-Methode. Florijn zeigte, dass auch über eine einmalig verabreichte Dosis Inulin („Single-Shot“) die glomeruläre Filtrationsrate mit ähnlicher Genauigkeit bestimmt werden kann [Florijn 1994].

Woller et al. erarbeiteten eine integrale Methode für die einmalige Injektion (Gl. und Abb. 3) [Woller et al. 1978; Mende et al. 1978].

$$Clearance = \frac{M(t_2) - M(t_1)}{\int_{t_1}^{t_2} c(t) dt}$$

Gleichung 3 Bestimmung der Kontrastmittelclearance im Single-Shot-Verfahren.

In dieser Gleichung ist $M(t_1)$ die bis zum Zeitpunkt t_1 ausgeschiedene Menge der betrachteten Substanz und $c(t_1)$ die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt t_1 .

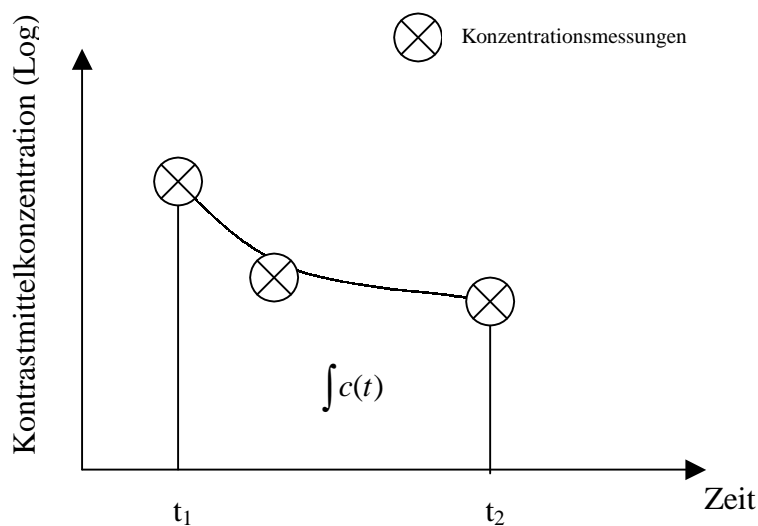


Abbildung 3 Bestimmung der Kontrastmittelclearance im Single-Shot-Verfahren; integrale Methode.

2.2 Patienten

Insgesamt wurden 29 Patienten (17 Männer und 12 Frauen) in die Studie aufgenommen. Alle waren Patienten der Universitätsklinik Gießen. Bei allen Patienten war aufgrund der individuellen Erkrankung eine Computertomographie des Abdomens, sowie eine Nierenszintigraphie indiziert. Einschlusskriterien waren das Vorhandensein zweier Nieren, ein Mindestalter von 18 Jahren, sowie die Einwilligung in die Teilnahme nach vorhergehender ausführlicher Aufklärung.

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie war von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Antrag Nr. 50/98).

Ausgeschlossen wurden schwangere Patienten sowie Patienten mit Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe: Schilddrüsenüberfunktion, auch latente Hyperthyreose, Niereninsuffizienz mit Serumkreatininwerten über 2,5 mg/dl und Patienten mit bekannter allergischer Reaktion auf Kontrastmittel.

Folgende Diagnosen lagen vor: akute oder chronische Pyelonephritis (n=7), Hydronephrose (n=6), allgemeine Tumorerkrankung mit potenziell nephrotoxischer Chemotherapie (n=3), Hypernephrom (n=3), renale Ischämie (n=1), Nephrolithiasis (n=2), Nierenfehlage und/oder Frage nach Harnabflussstörung (n=2), subkapsuläres Nierenhämatom nach extracorporaler Lithotripsie (n=2), Nierenarterienstenose (n=1), polyzystische Nieren (n=1), renale Metastasen (n=1).

Serumkreatinin und Hämatokrit wurden am Tag der Untersuchung bestimmt. Das Serumkreatinin schwankte um einen Mittelwert von 1,12 mg/dl (0,8-1,7 mg/dl). Das mittlere Alter lag bei 60 (25-80) Jahren. Eine Übersicht bietet nachstehend Tabelle 1:

Patient	Alter	Größe [cm]	KG [kg]	KOF [m ²]	Hkt [%]	Kreatinin [mg/dl]	Tracer	Diagnose
01 ♂	48	179	98	2,17	0,44	0,9	MAG-3	malrotierte Beckenniere rechts
02 ♂	89	170	50	1,57	0,44	1,1	MAG-3	kleine Nierenzysten bds.
03 ♂	48	176	95	2,11	0,29	1,0	DMSA	Pyelonephritis bds.
04 ♂	33	186	100	2,25	0,46	0,9	MAG-3	Pyelonephritis bds.
05 ♂	63	165	64	1,70	0,35	1,2	MAG-3	Ösophagusmalignom, Chemotherapie und Radiatio bis 9/98, multiple Nierencysten bds.
06 ♂	76	176	80	1,96	0,34	1,3	MAG-3	Hydronephrose Grad 1 bds. bei Blasenmalignom
07 ♀	71	178	70	1,87	0,39	1,0	MAG-3	Cervixmalignom, Nieren o.B.
08 ♂	64	179	61	1,77	0,45	1,0	MAG-3	10 mm Zyste links Niere, sonst o.B., CUP mit Lungen- und Knochenfiliae
09 ♀	78	165	45	1,47	0,35	1,0	DMSA	Pyonephrose und Pyelonephritis mit Schwellung links, DJ-Katheter links
10 ♀	34	159	54	1,54	0,45	0,9	MAG-3	arterielle Hypertonie, Epilepsie, Nieren o.B. (V.a. Nierenarterienstenose links)
11 ♂	81	173	74	1,88	0,40	1,2	MAG-3	Harnstau links > rechts bei Blasentumor
12 ♀	47	157	59	1,59	0,40	1,4	MAG-3	Harnstau links bei Colonmalignom
13 ♂	57	190	130	2,55	0,44	1,0	DMSA	10 mm Angiomyolipom links, DJ-Katheter bds., keine Pyelonephritis im CT nachweisbar
14 ♂	25	178	72	1,89	0,39	1,6	MAG-3	Nephrolithiasis bds., Z. n. akutem Nierenversagen 5/98
15 ♂	69	174	90	2,05	0,44	1,7	MAG-3	48 Stunden alter Niereninfarkt links
16 ♂	78	165	65	1,72	0,41	1,3	MAG-3	Zyste links und Hypernephrom (2 cm), kleinere Zysten rechts
17 ♀	74	158	77	1,79	0,42	1,3	MAG-3	Herzinfarkt, kleinere Nierenzysten bds., links eingeblutet
18 ♀	40	168	72	1,82	0,37	0,8	MAG-3	kleines subkapsuläres Hämatom linke Niere nach ESWL
19 ♂	61	156	48	1,45	0,31	1,1	MAG-3	diffuse Nierenmetastasierung bds. rechts > links bei Bronchialkarzinom
20 ♀	68	162	63	1,67	0,42		MAG-3	Nierenzellkarzinom (6 cm) rechts
21 ♀	75	168	81	1,91	0,41	1,1	MAG-3	postop. Radiatio wg. Melanom an der Schulter, parapelvine Nierencysten bds.
22 ♂	70	166	75	1,83	0,31	1,0	MAG-3	Bronchialkarzinom, Radiatio, Nieren o.B.
23 ♀	33	162	60	1,64	0,37		DMSA	Pyelonephritis links
24 ♂	55	172	75	1,88	0,34	1,4	MAG-3	Blutung und Embolisierung links nach ESWL
25 ♂	75	182	68	1,88	0,35		MAG-3	Harnstau rechts bei Urothelkarzinom der Blase
26 ♂	42	180	120	2,37	0,41	1,5	MAG-3	Ureterabriss rechts, PCN rechts
27 ♀	59	180	120	1,73	0,41	0,8	DMSA	Pyelonephritis rechts
28 ♀	58	153	63	1,60	0,34	1,1	DMSA	DJ-Katheter rechts, chronische Nephrolithiasis bds. rechts > links Stein rechts
29 ♀	18	162	60	1,64	0,32	0,7	DMSA	Pyelonephritis

Tabelle 1 Studienteilnehmer (n=29) mit personenbezogenen Angaben, relevanten Laborparametern, Diagnosen, sowie dem jeweils verwendeten Nuklid in der Szintigraphie.

2.3 *Plasmaclearance*

2.3.1 Methode

Als Referenzverfahren zur Messung der globalen glomerulären Filtrationsrate wurde eine Methode herangezogen, welche die GFR aus der Plasmaclearance des einzeitig intravenös applizierten Kontrastmittels Iohexol (Omnipaque®) berechnet. Brown und O'Reilly fanden 1991 eine sehr gute Übereinstimmung dieser Methode mit der klassischen GFR-Bestimmung über die Inulinclearance (Korrelationskoeffizient $r = 0,983$).

Die Clearance wird anhand der injizierten Kontrastmittelmenge und der Kontrastmittelkonzentration zweier Blutproben bestimmt. Der Abnahmezeitraum (drei und vier Stunden nach Kontrastmittelgabe) gewährleistet eine gleichmäßige Verteilung des Kontrastmittels zwischen Interstitium und Plasmaraum. Diese Verteilung ist in der Plasmakonzentrationskurve (Abb. 2) als später flacher Verlauf erkennbar. An die zwei Plasmakonzentrationswerte wird eine einfach exponentielle Funktion angenähert, die nach logarithmischer Umstellung einer Geraden entspricht. Über die Geradensteigung λ (ml/min) und den Schnittpunkt mit der Y-Achse C_0 (mg/ml) wird die Plasmaclearance (Cl) nach Gleichung 4 berechnet. Q_0 entspricht der Menge des injizierten Kontrastmittels [Brown, O'Reilly 1991].

$$Cl_1 = \frac{Q_0 \cdot \lambda}{C_0}$$

Gleichung 4 berechnet als Referenzverfahren die GFR über die Plasmaclearance des Kontrastmittels Iohexol nach Brown, O'Reilly (1991)

Die Clearance-Gleichung gilt streng genommen nur für den späten Kurvenverlauf. Für den anfänglich steil abfallenden Teil werden falsch niedrige Plasma-Konzentrationen angenommen. Das führt dazu, dass die errechneten Clearance-Werte falsch hoch sind, die glomeruläre Filtrationsrate also in diesem Bereich überschätzt wird.

Dieser Fehler wurde durch folgende, empirisch ermittelte, Gleichung korrigiert [Bröchner-Mortensen 1972]:

$$Cl = 0,990778 \cdot Cl_1 - 0,001218 \cdot Cl_1^2$$

Gleichung 5 Korrektur für den ersten, steil abfallenden Teil der Plasmakonzentrationskurve nach Bröchner-Mortensen (1972).

2.3.2 Kontrastmittel

Das in dieser Studie verwendete Kontrastmittel Iopromid (Ultravist®) weist annähernd identische pharmakokinetische Eigenschaften wie Iohexol auf. Iopromid wurde sowohl zur Messung der Plasmaclearance, als auch zur Bestimmung der CT-Clearance herangezogen.

Iopromid ist ein nichtionisches Kontrastmittel. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwei Stunden, das Kontrastmittel wird unverändert ausgeschieden [Schering 1996].

2.3.3 Messprotokoll

Vor der Kontrastmittelapplikation wurde eine venöse Basisblutprobe über einen peripheren venösen Zugang (Braunüle®, Braun-Melsungen) am Unterarm entnommen. Damit konnte das Vorhandensein jodhaltiger Kontrastmittel im Blut vor der Untersuchung ausgeschlossen werden

Die intravenöse Kontrastmittelapplikation von 80 bis 120 ml Iopromid (Ultravist® 300, Schering GmbH, Berlin) erfolgte über die gleiche Venenverweilkanüle. Die Injektion erfolgte über eine automatische Spritzenpumpe (EnVision CT power injector, Medrat Inc., Indianola, USA) mit einem Flow von 3 ml/s. Die Jodkonzentration des verwendeten

Ultravist[®] 300 liegt bei 300 mg/ml. Aus einem Aliquot der verwendeten Substanz wurde die Jodkonzentration bestimmt.

Zur Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration im Plasma wurden Vollblutproben (zu je 10 ml) drei und vier Stunden nach Kontrastmittelinjektion entnommen. Um falsch zu hohe Werte durch die vorherige Kontrastmittelinjektion zu vermeiden, erfolgte die Probenentnahme in heparinisierte Einwegspritzen über eine neu angelegte Venenverweilkanüle. Der exakte Abnahmezeitpunkt der Proben wurde festgehalten.

Nach Zentrifugation bei 2500 U/min über fünf Minuten, wurde die Jod-Konzentration der Serumproben mittels Röntgen-Fluoreszenz-Analysator (EG&G Ortec, München) bestimmt.

Bei der Röntgen-Fluoreszenz-Analyse werden die Serumproben Hochenergiephotonen einer Americum-241 Quelle ausgesetzt. Dieser Photonenbeschuss bringt die Jod-Atome des Kontrastmittels in einen angeregten Zustand, woraufhin sie eine charakteristische Strahlung (Röntgen-Fluoreszenz) emittieren. Die Intensität der Strahlung verhält sich proportional zur Anzahl der vorhandenen Jod-Atome und ist deshalb ein Maß für die Konzentration [Brown, O'Reilly 1991].

Die gemessene Jodkonzentration zusammen mit der bekannten Blutentnahmezeit erlaubt die Berechnung der Parameter λ und C_0 aus Gleichung 4. Die injizierte Dosis Q_0 wurde aus dem applizierten Kontrastmittelvolumen und der Jodkonzentration berechnet.

2.4 Szintigraphie

2.4.1 Radiopharmazeutika

Als Referenzverfahren zur seitengetrennten Messung der Nierenfunktion wurde die nuklearmedizinische Nierenfunktionsuntersuchung (Szintigraphie) eingesetzt.

Die Szintigraphie wurde mit dem Hippuran-Analogon MAG_3 bzw. mit DMSA durchgeführt. Die Auswahl des Tracers (MAG_3 oder DMSA) war abhängig von der Indikation für die jeweilige Untersuchung.

Patienten mit der Diagnose einer Pyelonephritis ($n=7$) erhielten die DMSA-Szintigraphie, da das Verfahren sich besonders zur Beurteilung der Restfunktion eignet, wenn der Leistungsanteil einer Niere verringert ist. Insbesondere können Narbenbildungen bei Pyelonephritis dargestellt werden [Hertel, Hör 1994].

DMSA wird in den proximalen Tubuli gespeichert (tubulärer Uptake) und kaum renal eliminiert (statische Nierenszintigraphie).

Bei 22 Patienten wurde MAG_3 verwendet, welches fast ausschließlich tubulär sezerniert wird, und somit auch ein Maß für die Aktivität der Tubuluszellen darstellt (dynamische Nierenszintigraphie).

Sowohl DMSA, als auch MAG_3 waren mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) markiert (sog. Kitpräparate).

2.4.2 Messprotokoll

Vor der Untersuchung wurde auf eine ausreichende perorale Hydrierung der Patienten geachtet (ca. ein Liter Flüssigkeit).

Bei der MAG_3 -Szintigraphie lag der Untersuchungszeitraum nach Applikation von zwei MBq MAG_3 pro kg Körpergewicht zwischen 60 und 100 Sekunden. Es wurden über einen Zeitraum von 30 Minuten folgende Szintigramme durchgeführt: Während der ersten Minute post injectionem 60 Aufnahmen, dann 26 Aufnahmen alle 5 Sekunden und weitere 54 Aufnahmen alle 30 Sekunden.

Bei der Szintigraphie mit DMSA begann die Untersuchung drei Stunden nach einer intravenösen Bolusinjektion von einem MBq DMSA pro kg Körpergewicht. Nach drei Stunden erfolgte die Aufnahme mit der Doppelkopfkamera in ventraler und dorsaler Sicht.

Die Dauer der einzelnen Untersuchung betrug etwa 40 Minuten.

Die Nieren-Szintigraphie war bei allen Patienten aufgrund der Erkrankung indiziert und erfolgte in der nuklearmedizinischen Abteilung der Universitätsklinik Gießen.

2.4.3 Methode

Die MAG_3 Szintigraphie berechnet die seitengetrennte Nierenfunktion über den relativen, hintergrundkorrigierten MAG_3 -Uptake. Die dynamische Gammakameramessung erfolgte nach einem Routine-Protokoll von dorsal. Perfusions- und Sekretionsphase wurden bei den MAG_3 -Untersuchungen mit Szintigrammen über 30 Minuten registriert. Die Werte wurden anhand der vorliegenden CT-Daten tiefenkorrigiert. Als Tiefe der Niere p wurde die Distanz zwischen Haut und Zentrum des Nierenvolumens herangezogen. Die

Tiefenkorrektur erfolgte nach Gleichung 6. Der Abschwächungskoeffizient μ liegt für ^{99m}Tc bei 0,138/cm [Llamas-Elvira et al. 1989].

$$Cl_{MAG-3}(\text{tiefenkorrigiert}) = Cl_{MAG-3} \cdot e^{\mu \cdot p}$$

Gleichung 6 Tiefenkorrektur für die szintigraphische Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion [Llamas-Elvira et al. 1989].

Die Szintigraphie mit DMSA erfolgte ebenfalls liegend mittels Gammakamera. Die Leistungsanteile wurden als geometrisches Mittel der Bestimmung der seitengetrennten Aktivität in ventraler und dorsaler Sicht ermittelt.

Anhand des relativen renalen Uptakes wurde die relative prozentuale Funktion der rechten und linken Niere berechnet:

Relative Funktion der rechten Niere in %:

$$(N_{\text{rechts}} \%) = N_{\text{rechts}} / (N_{\text{rechts}} + N_{\text{links}}) * 100$$

Relative Funktion der linken Niere in %:

$$(N_{\text{links}} \%) = N_{\text{links}} / (N_{\text{links}} + N_{\text{rechts}}) * 100$$

Gleichung 7 Berechnung der prozentuale Funktion der rechten und linken Niere anhand des renalen Uptakes (N) in der Szintigraphie.

2.4.4 Strahlenbelastung

Die Strahlenexposition einer Nierenszintigraphie ist für den Patienten gering und liegt in der Regel unterhalb der mittleren jährlichen natürlichen Strahlenexposition in Deutschland (< 2 mSv). Sie entspricht, bei üblicher Verwendung der oben genannten Tracer, einer Äquivalenzdosis von 1,0 mSv für 185 MBq ^{99m}Tc -MAG₃ bzw. 1,2 mSv für 74 MBq ^{99m}Tc -DMSA [Hertel, Hör 1994]. Risiken für den Patienten, aufgrund der chemischen Eigenschaften des eingesetzten Tracers, bestehen nicht. Allergische Reaktionen sind nicht bekannt [Kretschko, Wellner 1994].

2.5 CT-Clearance

2.5.1 Messprotokoll:

Alle Aufnahmen erfolgten mit 120 kV und 150 mAs unter gleichen Bedingungen. Die jeweilige Scandauer beider Nieren lag für jede Phase bei 10 bis 15 Sekunden, abhängig von der Schichtdicke (5 bis 8 mm). Der Pitch war auf 1,5 festgelegt, die Umdrehungszeit lag bei 0,75 Sekunden. Alle Scans erfolgten in Spiraltechnik (Tab. 2).

<u>Phase</u>	<u>Kontrastmittel (KM)</u>	<u>Untersuchte Region</u>	<u>Schichtdicke/ Tischvorschub/ Rekonstruktionsintervall</u>
nativ	vor Injektion des KM	beide Nieren	8/12/8
arteriell	30 s. p. i.	beide Nieren	5/7,5/5
parenchymal	100 s. p. i.	beide Nieren	5/7,5/5

Tabelle 2 Messprotokoll eines Untersuchungsganges zur Bestimmung der CT-Clearance

Die Patienten waren mindestens sechs Stunden nüchtern und konnten nach Belieben trinken. Je nach Indikation für die Untersuchung, erhielten sie zusätzlich ein orales Kontrastmittel (Barium Sulfat).

Bei 12 Patienten wurde der Scanvorgang nach einem festgelegten Zeitraum (Delay) von 30 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation gestartet.

Bei 17 Patienten wurde ein Bolustracking durchgeführt. Das heißt, dass der erste Scan gestartet wird, wenn das Kontrastmittel in der Aorta eine bestimmte Konzentration übersteigt. Als unterer Grenzwert wurde eine Dichte von 150 HU (Hounsfield Units) in der Aorta festgelegt. Dieses Verfahren ermöglicht eine optimale Kontrastierung der zu untersuchenden Zielregion, unabhängig von den gegebenen Kreislaufverhältnissen. Aus praktischen Gründen war das Bolustracking jedoch nicht bei jeder Untersuchung anwendbar.

Die arterielle Spirale startete 30 Sekunden post injektionem [min 19 s /max 72 s, Standardabweichung (SD) 11 s]. Die Parenchymphase begann 99 Sekunden p.i. [min 56 s /max 137 s, SD 18 s]. Die große Schwankungsbreite erklärt sich durch die

Notwendigkeit, das Studienprotokoll in den klinischen CT-Ablauf zu integrieren. So war zum Beispiel bei einigen Patienten die Anfertigung einer Ganzkörpercomputertomographie erforderlich.

Durch diesen Studienablauf erhält man für jeden Patienten die globale glomeruläre Filtrationsrate [ml/min] aus der Kontrastmittel-Plasmaclearance. Die relative Nierenfunktion [%] ergibt sich über die Szintigraphie. Die seitengetrennte glomeruläre Filtrationsrate [ml/min] wird aus der neuen „CT-Clearance“ errechnet.

2.5.2 Bildbearbeitung und Datenerhebung

Die CT-Aufnahmen wurden im „ROI-Verfahren“ (Region of Interest) mithilfe der „MagicView“ Software (Siemens AG, Erlangen) an der Bildeinheit des CT-Gerätes bearbeitet. Die manuelle Auswertung dauerte ca. 45 Minuten pro Patient.

Für jede in der Computertomographie gemessene Phase (native, arterielle und Parenchymphase), wurden Aortendichte $b(t)$ und Nierensummendichte $K(t)$ bestimmt.

Die Aortendichte wurde durch Einzeichnen einer kreisförmigen ROI in das Aortenlumen gemessen (Abb. 4). Für jeweils eine ROI protokollierte man die Dichte in HU. Die Aorten-ROI lag in der Nativphase in Höhe des Nierenhilus und es erfolgten fünf Messungen in fünf konsekutiven Schnitten.

In arterieller Phase und Parenchymphase wurde die Aorta des gesamten Scans (von cranial nach kaudal) zur Messung herangezogen. Calcifizierungen im Wandbereich wurden ausgespart.

Die Zeit-Dichte-Kurve der Aorta (Abb. 5) wurde aus allen Scans, welche den abdominellen Teil der Aorta darstellten, erhoben. Die zwei Integrale von $b(t)$, null bis $t1$ (arteriell) und null bis $t2$ (parenchymal) wurden graphisch über die Zeit-Dichte-Kurve ermittelt. Die fehlenden Kurvenabschnitte wurden linear extrapoliert.

Die Nierensummendichte $K(t)$ erhielt man durch das Einzeichnen einer ROI um die Nierenschnitte. Die Niere sollte entlang ihrer Parenchymgrenze erfasst werden, um standardisierte Werte zu erhalten. Der Hilusbereich wurde von Parenchym (ventral) zu Parenchym (dorsal) durch eine gerade Linie abgesetzt (Abb. 4). Das Nierenbecken ging mit in die ROI ein. Die Strukturen sollten möglichst eng umfahren, und im Verlauf der drei Phasen annähernd identisch erfasst werden.

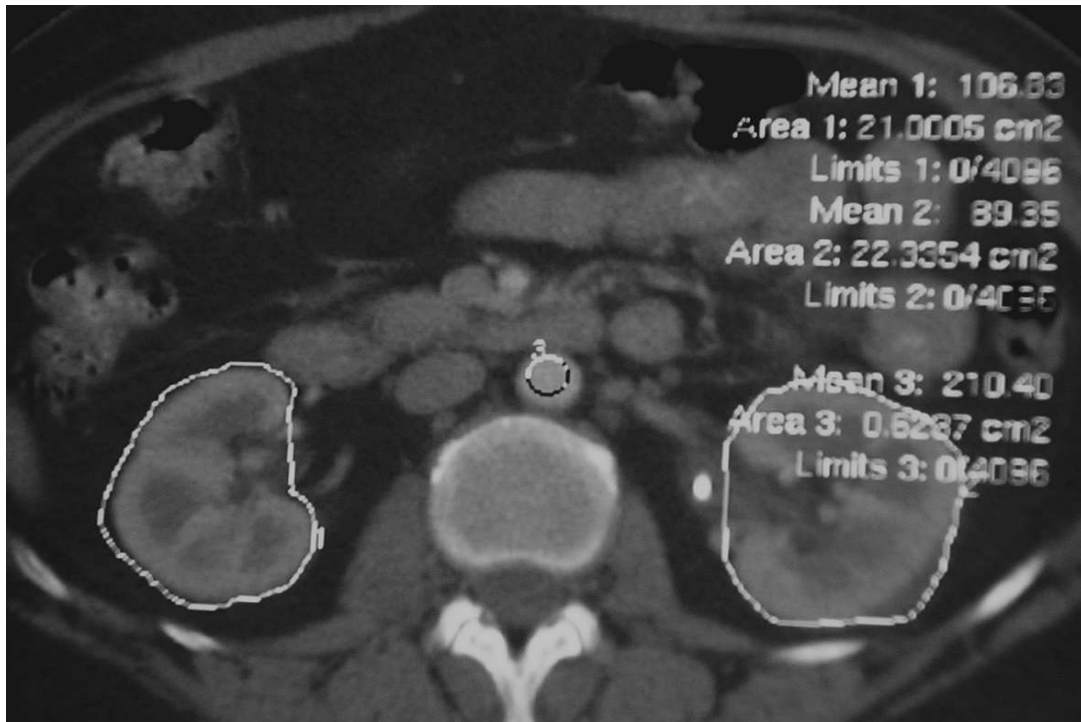


Abbildung 4 Eine ROI wurde für jeden Nierenschnitt und für bestimmte Abschnitte der Aorta erstellt. Der renale Hilusbereich wurde durch eine gerade Linie abgesetzt und ging mit in die Berechnungen ein.

Eine Schwierigkeit bestand darin, Pathologika wie z.B. Steine, Zysten und Neoplasien in den nativen, aber auch in den kontrastverstärkten Scans eindeutig zu differenzieren und von gesundem Gewebe abzugrenzen. Dieses Problem wurde umgangen, indem sämtliche, in der Bildebene angeschnittenen pathologischen Strukturen, mit in die ROI einbezogen wurden.

Zur weiteren Berechnung wurden Fläche (mm^2) und Dichte (HU) mit dem Tischvorschub für jede Nieren-ROI multipliziert. Dieser Wert wurde anschließend für alle ausgewerteten

CT Schnitte einer Phase für rechte und linke Niere aufsummiert. Der resultierende Wert war die Nierensummendichte $K(t)$.

Somit lagen für native, arterielle und Parenchymphase folgende Werte vor:

$K(t)_{\text{rechte Niere}}$ und $K(t)_{\text{linke Niere}}$.

Schließlich wurden für die Berechnung der CT-Clearance gemäß Gleichung 13 die Werte $K(t_1) = K(\text{arteriell}) - K(\text{nativ})$ und $K(t_2) = K(\text{Parenchymphase}) - K(\text{nativ})$ für rechte und linke Niere berechnet.

2.5.3 Methode

Die Berechnung der seitengetrennten glomerulären Filtrationsrate anhand eines Zwei-Kompartiment-Modells, wurde bereits von Blomley und Dawson in verschiedenen Arbeiten benutzt [Blomley, Dawson 1996]. Um die Lesbarkeit dieses mathematischen Teils zu erleichtern und die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die verwendeten Abkürzungen an die oben genannten Arbeiten angelehnt.

Nach intravenöser Kontrastmittelinjektion kommt es in der Niere zu einer schnellen Kontrastmittelanflutung im vaskulären Raum $B(t)$ und einem freien Austausch mit dem renalen Interstitium. Der interstitielle Raum bleibt allerdings in dem verwendeten Zwei-Kompartiment-Modell unberücksichtigt. Dieses Problem wird in der Diskussion aufgegriffen.

Das Kontrastmittel wird ausschließlich in das tubuläre Sammelsystem filtriert $Q(t)$. Die Menge des filtrierten Röntgenkontrastmittels ist proportional zur Kontrastmittelkonzentration im Plasma $B(t)$. Die Summe der (Röntgen-) Dichte [HU] des vaskulären Raumes und der Dichte des bereits filtrierten Kontrastmittels zum Zeitpunkt

(t), ergibt die Netto-Dichte der Niere K . Diese ist proportional zur Jodmenge in der Niere:

$$K(t) = B(t) + Q(t)$$

Gleichung 8 Berechnung der Nettodichte der Niere. $K(t)$ [HU·mm³] berechnet sich aus dem Produkt aus mittlerer Dichte [HU], Fläche [mm²] und Dicke [mm] jedes Nierenschnittes.

$K(t)$ ist die Summe der CT-Dichte-Werte der Nieren-Scans zum Zeitpunkt t .

Es wird angenommen, dass die Kontrastmittelmenge im vaskulären Raum der Niere $B(t)$ [HU mm³] proportional zur Kontrastmittelmenge in der Aorta $b(t)$ [HU] ist:

$$B(t) = c1 \cdot b(t)$$

Gleichung 9 Berechnung der Kontrastmittelmenge im vaskulären Raum der Niere $B(t)$ [HU mm³]

$b(t)$ [HU] bezeichnet die Dichte des Aortenlumens zu einem Zeitpunkt t post injectionem.
 $c1$ [mm³] ist eine Proportionalitätskonstante für den vaskulären Raum.

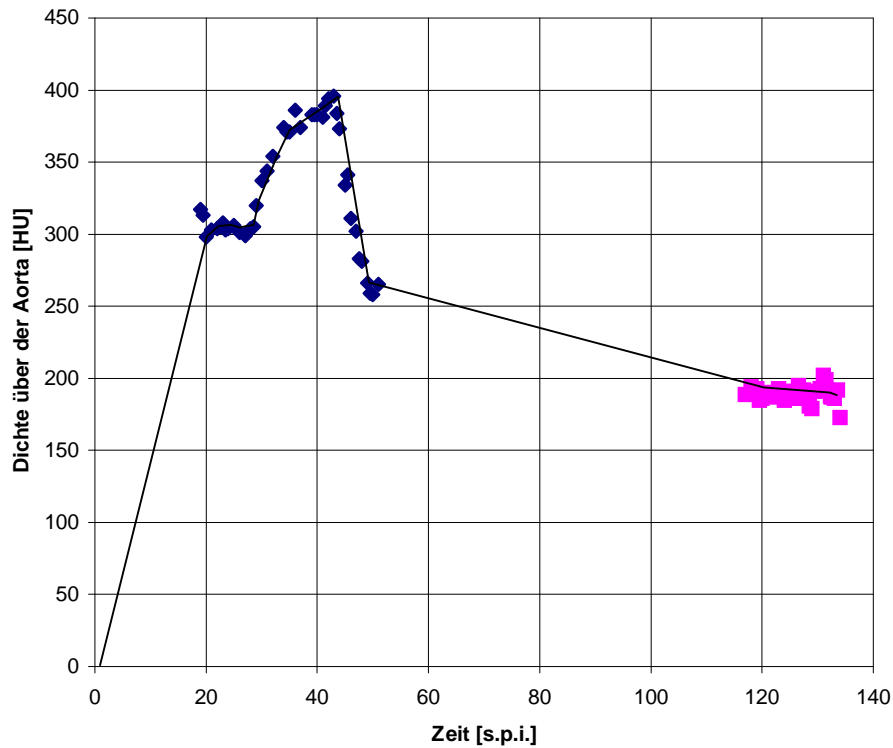


Abbildung 5 Aorten-Dichte-Kurve mit erkennbarem Peak (Patient 10). Der Wert für das beschriebene Integral ergibt sich aus der Anzahl der Kästchen unter der Kurve.

Es wird angenommen, dass sich die ins Nephron filtrierte Kontrastmittelmenge $Q(t)$, proportional zum Integral der Konzentration in der Aorta verhält. Dieser Zusammenhang entspricht der allgemeinen Clearance-Definition.

$$Q(t) = c_2 \cdot \int_0^t b(t) dt$$

Gleichung 10 $Q(t)$ ist die ins Nephron filtrierte Kontrastmittelmenge. Der Zusammenhang entspricht der allgemeinen Clearance-Definition.

c_2 [mm³/min] ist gleichbedeutend mit der Clearance vom vaskulären Raum in das Nephron und ins Interstitium, d.h. mit der renalen Kontrastmittelclearance.

Die Verbindung von Gleichung 8 – 10 führt zu folgender Gleichung:

$$K(t) = c1 \cdot b(t) + c2 \cdot \int_0^t b(t)dt$$

Gleichung 11 Verbindung von Gleichung 8 bis 10

Nach der Kontrastmittelapplikation erfolgen zwei CT-Scans (30 und 100 Sekunden p.i.). Dadurch können aus den CT-Daten folgende Werte bestimmt werden: $K(t1)$, $K(t2)$, $b(t1)$, $b(t2)$, das Integral von $b(t)$ von $t=0$ nach $t=t1$ und $t=t2$. Die Konstanten $c1$ und $c2$ können über das resultierende Gleichungssystem errechnet werden. Da beide Nieren gescannt werden, ist es möglich $c1$ und $c2$ seitengesondert für jede Niere zu berechnen.

$$\left| \begin{array}{l} K(t1) = c1 \cdot b(t1) + c2 \cdot \int_0^{t1} b(t)dt \\ K(t2) = c1 \cdot b(t2) + c2 \cdot \int_0^{t2} b(t)dt \end{array} \right|$$

Gleichung 12 Berechnung von $c1$ und $c2$; seitengesondert für jede Niere

$$c2(ml/min) = \frac{K(t2) - \frac{b(t2)}{b(t1)} \cdot K(t1)}{\int_0^{t2} b(t)dt - \frac{b(t2)}{b(t1)} \cdot \int_0^{t1} b(t)dt}$$

Gleichung 13 Berechnung der Kontrastmittelclearance ($c2$) einer Niere.

Der, nach Gleichung 13 berechnete, Parameter $c2$, entspricht nach Hämatokritkorrektur der CT-Clearance in dieser Arbeit.

$$CT - Clearance = c_2 \cdot (1 - Hct)$$

Gleichung 14 CT-Clearance nach Hämatokritkorrektur

Eine Hämatokritkorrektur ist erforderlich, da sich die Dichte-Messung über der Aorta $b(t)$ [HU] auf Vollblut bezieht, in der Referenzmethode hingegen die Plasmaclearance gemessen wird.

Teilt man Gleichung 14 durch die Blutkonzentration $b(t)$, erhält man die als Patlak-Plot bekannte Gleichung.

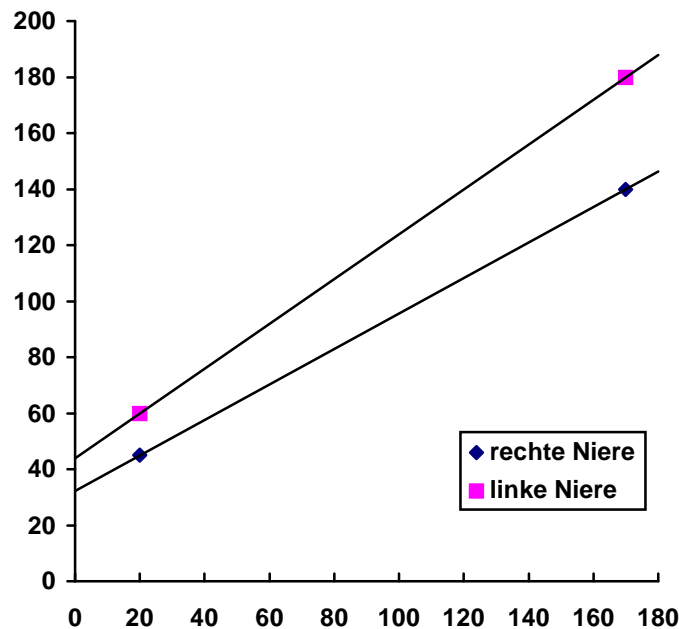
Die von Blomley et al. eingeführte Division durch das Nierenvolumen ist in dem hier vorgestellten Verfahren nicht notwendig, weil das gesamte Nierenvolumen gescannt, und in die Gleichung mit einbezogen wird [Blomley, Dawson 1996].

Gleichung 15 zeigt den „Gesamt-Volumen-Patlak-Plot“, welcher wie in Abbildung 6 gezeigt verwendet wird.

$$\frac{K(t)}{b(t)} = c_1 + c_2 \cdot \frac{\int_0^t b(t) dt}{b(t)}$$

Gleichung 15 Gleichung zum „Gesamt-Volumen-Patlak-Plot“

$$\frac{K(t)}{b(t)} [mm^3]$$



$$\frac{\int_0^t b(t) dt}{b(t)} [s]$$

Abbildung 6 Gesamtvolumen Patlak-Plot zu Gleichung 15. Die Daten erhielt man aus zwei Nierenscans, welche durch zwei Punktpaare repräsentiert werden. Die Linien repräsentieren den Patlak-Plot jeweils einer Niere. Der Gradient einer Linie repräsentiert den Parameter c_2 in Gleichung 11 und 13. Dieser Gradient ist nach Hämatokritbereinigung die sog. CT-Clearance. Die CT-Clearance dieses Patienten (Patient 28 in Tab. 1) wurde anhand dieser Daten auf 58 ml/min berechnet (rechte Niere 25 ml/min; linke Niere 32 ml/min).

2.5.4 Strahlenbelastung

Bei allen Patienten war, unabhängig von der Studie, eine Indikation zu einer Spiral-Computertomographie des Abdomens gegeben. Beide Nieren wurden erst unverstärkt (nativ) und dann nach Applikation eines i.v. Kontrastmittels in zwei Phasen gescannt. Die Gesamtstrahlenbelastung einer dreiphasigen abdominalen Computertomographie mit einem Spiral-CT (z. B. Somatom plus 4, Siemens, Deutschland) wird mit etwa 15-30 mSv angegeben [Becker 1998].

3 Ergebnisse

3.1 Globale Clearance

Die globale CT-Clearance ergab sich aus der Summe der CT-Clearance beide Nieren.

Die mittlere CT-Clearance betrug 149 ml/min (min 59, max 207 ml/min).

Als Referenzverfahren zur CT-Clearance wurde bei 25 Patienten die Iopromid-Plasmaclearance gemessen. Es wurden zwischen 80 und 120 ml Iopromid mit 300 mg Jod/ml injiziert. Die mittlere Plasmaclearance betrug 81 ml/min (min 48, max 147 ml/min).

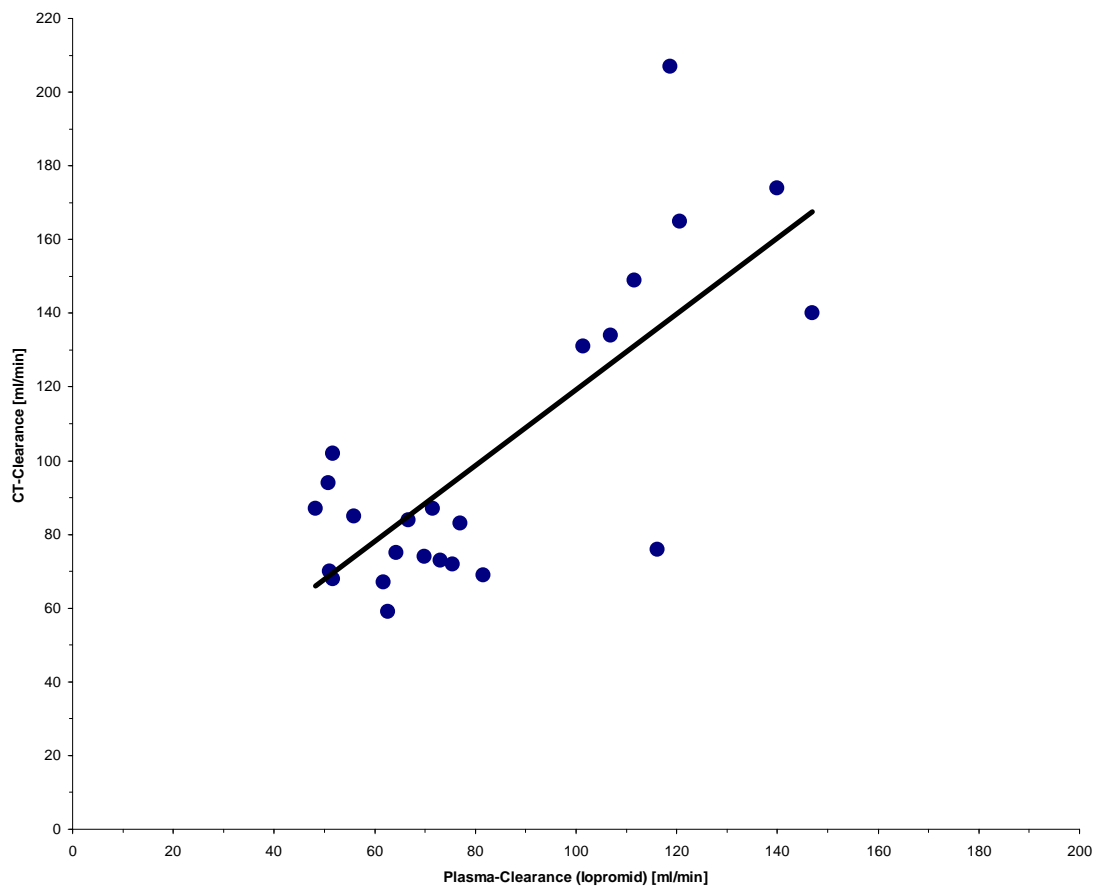


Abbildung 7 Korrelation ($r=0,77$) Plasmaclearance (Iopromid) gegen CT-Clearance von 25 Patienten ($y=16,4+1,03x$; $n=25$).

-In der vergleichenden Analyse verschiedener Mess-Methoden hielten Bland und Altman weder die Angabe des Korrelationskoeffizienten, noch die Regressionsanalyse für ausreichend suffizient, eine Übereinstimmung der Ergebnisse zu belegen. Sie zeigten eine einfach zu erstellende, und ebenso einfach zu interpretierende Methode auf, die Messwerte mehrerer Verfahren vergleichbar zu machen [Bland, Altman 1986].-

In der Darstellung nach Bland und Altman werden, bezogen auf unsere Gegenüberstellung von Iopromid-Plasmaclearance und CT-Clearance, die zwei Messergebnisse eines Patienten subtrahiert (Y-Achse) und ihrem Mittelwert auf der X-Achse gegenübergestellt.

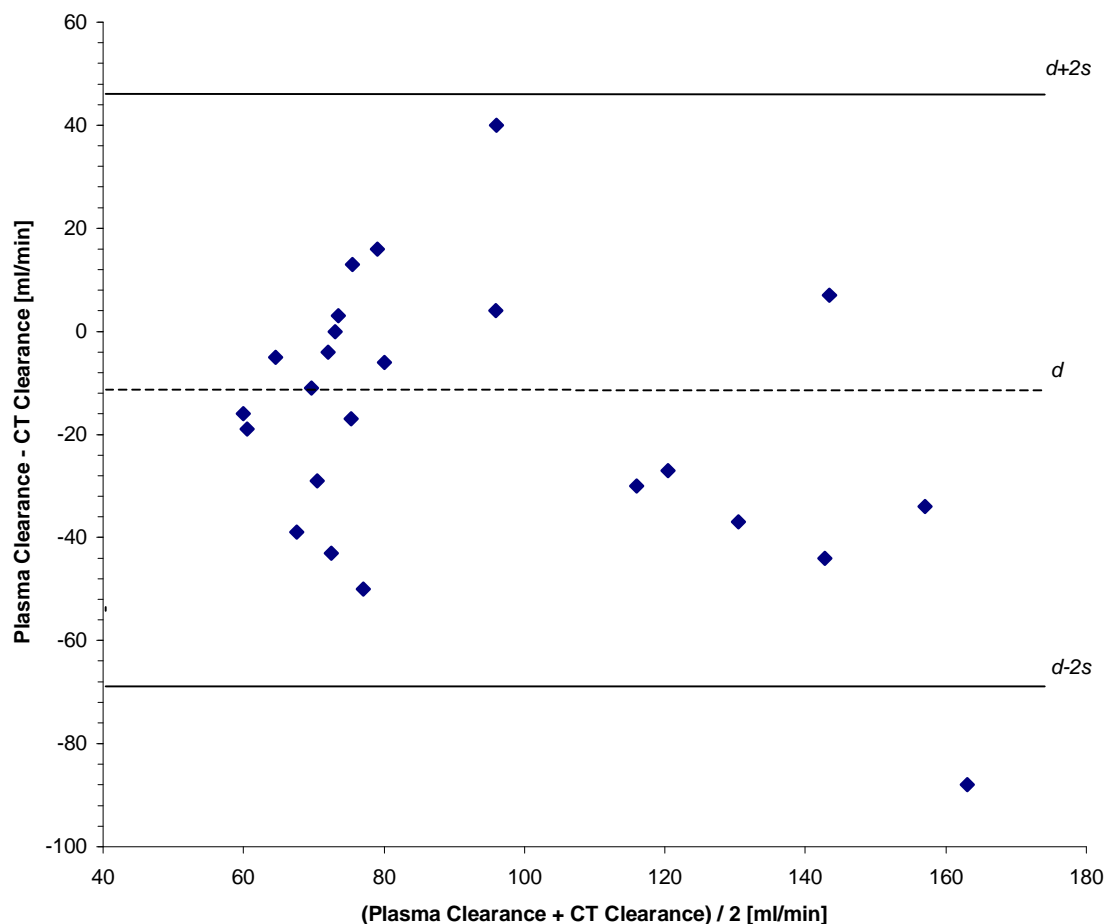


Abbildung 8 Bland-Altman-Plot: Abweichung der CT-Clearance von der Plasmaclearance gegen deren Mittelwerte. Die gestrichelte Linie zeigt die mittlere Abweichung ($d = -17$ ml/min). Die durchgezogene Linie kennzeichnet den Bereich innerhalb der zweifachen Standardabweichung ($s = 27$ ml/min).

Man erkennt, dass die Werte der Plasmaclearance im Mittel ca. 17 ml/min unter denen der CT-Clearance liegen, und dass sich, bis auf einen Ausreißer, alle Werte innerhalb zweier Standardabweichungen bewegen.

Die Abweichung der Methoden zeigt keine signifikante Abhängigkeit von der Höhe der Clearance.

3.2 Seitengetrennte Clearance

Als Referenzverfahren zur seitengetrennten, relativen Nierenfunktion waren von 27 Patienten Nierenszintigraphien mit Tc-99m-MAG-3 (n=21) und Tc-99m-DMSA (n=6) zu verwerten. Der mittlere Funktionsanteil der rechten Niere lag in der Szintigraphie bei 54 % (min 15, max 97 %). In der CT-Clearance lag dieser Anteil bei 50 % (min 31, max 83 %).

Die mittels CT-Clearance bestimmte relative Nierenfunktion der rechten Niere wurde mit dem Ergebnis der Szintigraphie verglichen.

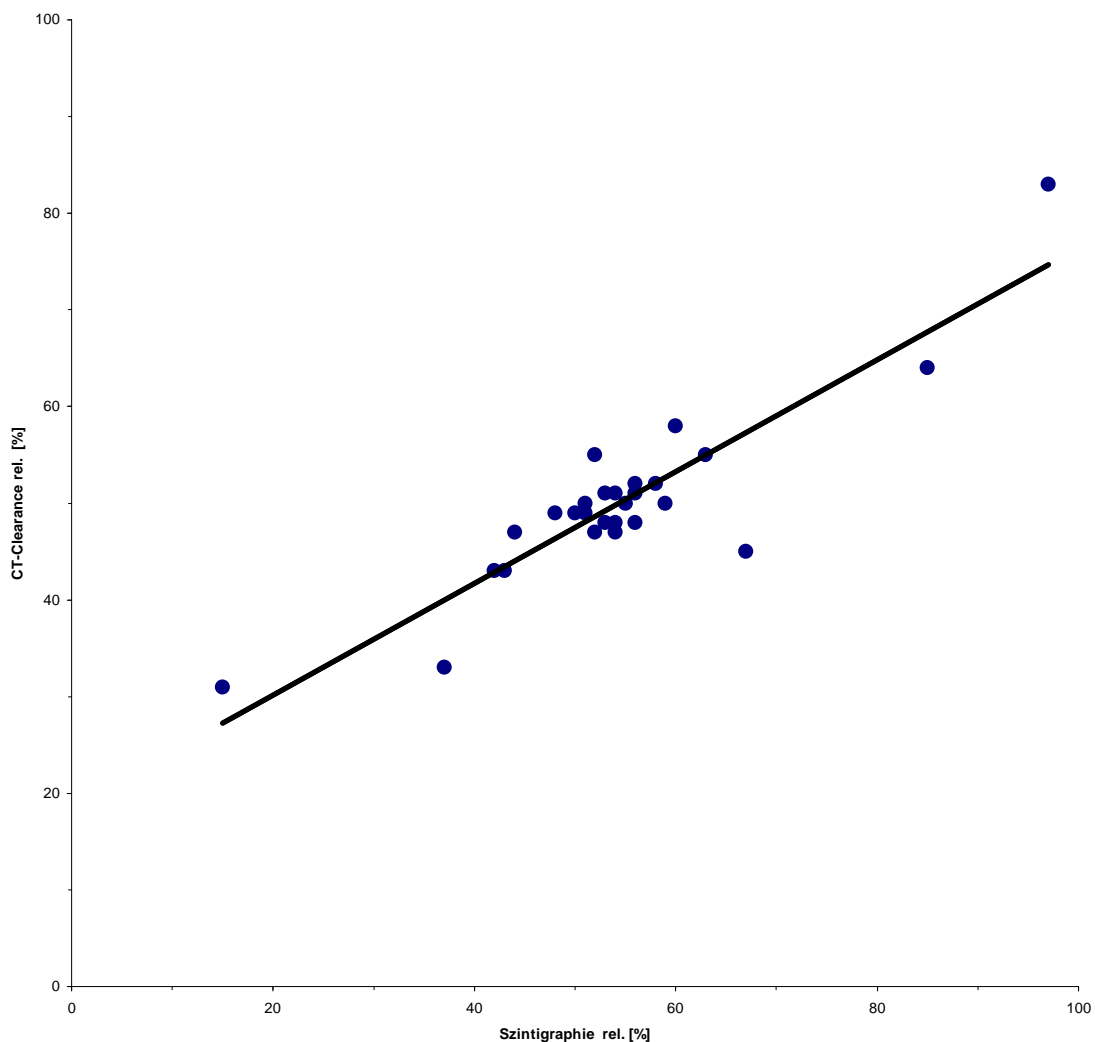


Abbildung 9 Korrelation ($r=0,90$) CT-Clearance gegen Szintigraphie jeweils der rechten Niere in [%]
($y=18,6+0,58x$; $n=27$).

Zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der CT-Clearance und der Szintigraphie erfolgte ebenfalls eine Darstellung nach Bland und Altman.

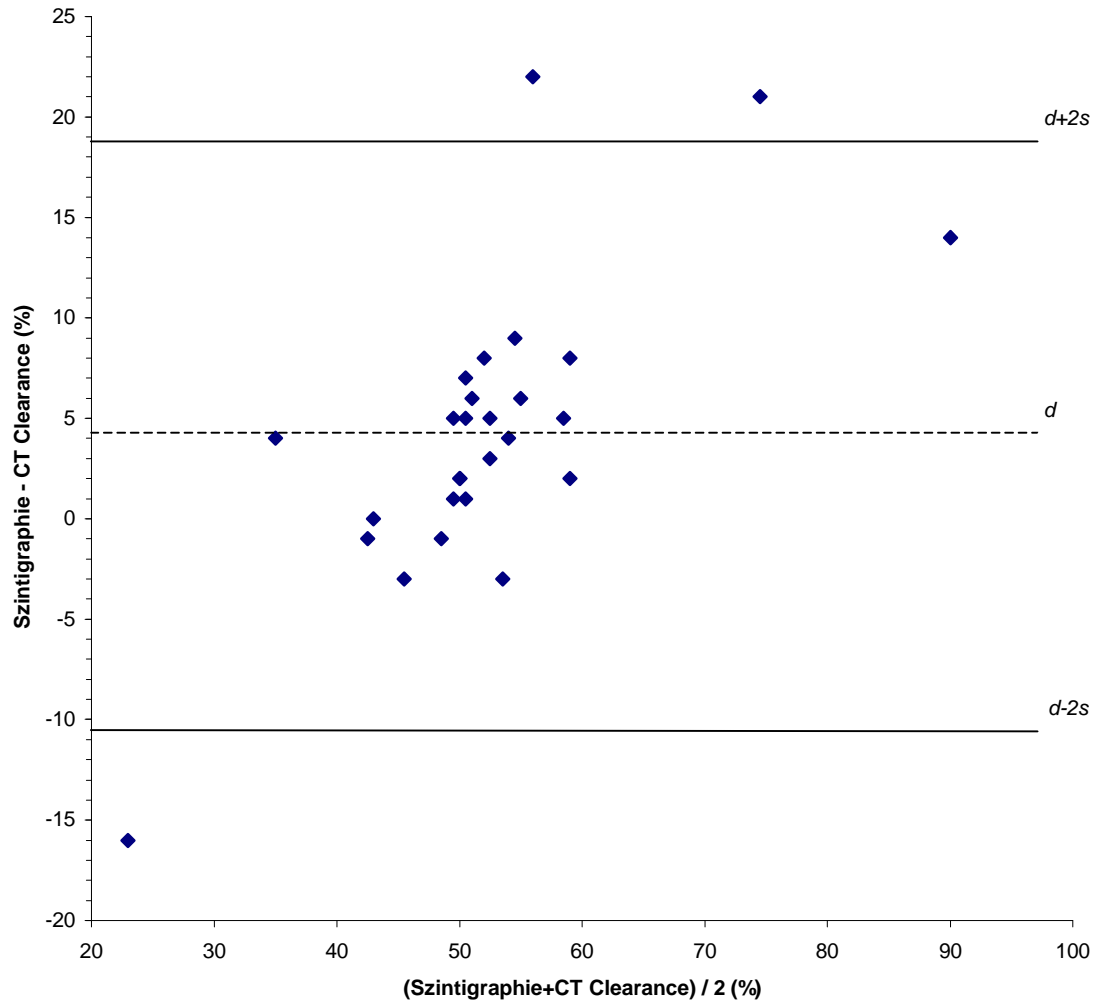


Abbildung 10 *Bland-Altman-Plot:* Abweichung der CT-Clearance von der Szintigraphie gegen deren Mittelwerte. Jeweils als Werte der rechten Niere in % der Gesamtnierenfunktion. Die gestrichelte Linie zeigt die mittlere Abweichung ($d = 4,3 \%$). Die durchgezogene Linie kennzeichnet den Bereich innerhalb der zweifachen Standardabweichung ($s = 7,3 \%$).

Aus der Darstellung ist abzuleiten, dass die Nierenfunktion in der Szintigraphie im Mittel ca. 4 % über den Messwerten aus der CT-Clearance liegt, und dass es drei Ausreißer jenseits zweier Standardabweichungen gibt.

3.3 Nierenvolumen im CT

Im Rahmen der Messung der Nierendichte wurde auch das Nierenvolumen, jeweils für rechte und linke Niere, in den drei Spiralen (nativ, arteriell, Parenchymphase) gemessen. Das mittlere Nierenvolumen in der nativen Phase betrug 388 ml (von 212 bis 810 ml). Das mittlere Volumen in der arteriellen Phase lag bei 431 ml (von 258 bis 855 ml); in der Parenchymphase bei 457 ml (von 279 bis 989 ml).

Wie Abbildung 11 zeigt, ergab sich bei allen Patienten ein Anstieg des Nierenvolumens von der Messung in der nativen Phase über die arterielle bis schließlich zur Parenchymphase.

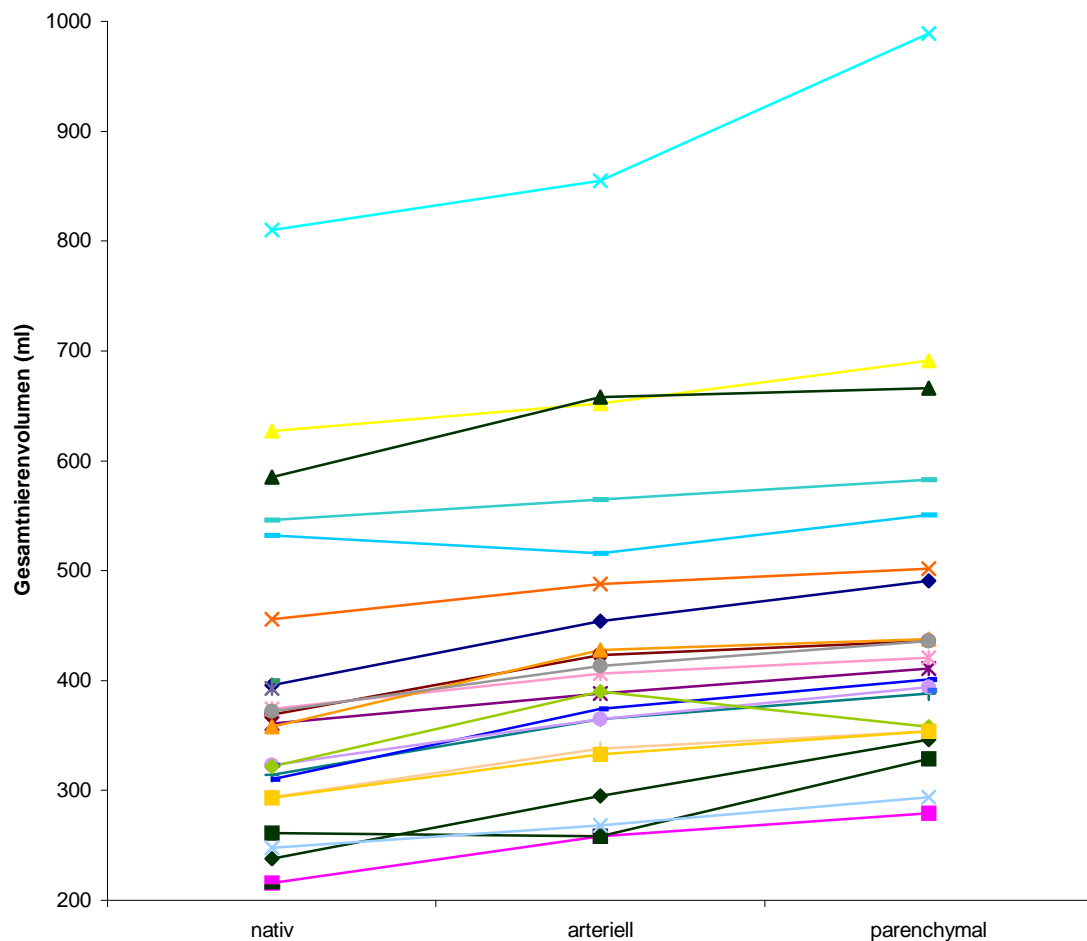


Abbildung 11 Jede Linie repräsentiert das Nierenvolumen in ml für jeweils einen Patienten über drei Messungen (entsprechend den drei Spiralen: nativ, arteriell und parenchymal).

3.4 Anteil des vaskulären Raumes am Nierengesamtvolumen

Die Analyse der CT-Daten mittels Patlak-Plot Technik ergab, neben der Clearance, auch die Größe des vaskulären Kompartimentes [ml].

Der mittlere vaskuläre Raum lag bei 116 ml (min 9, max 281 ml).

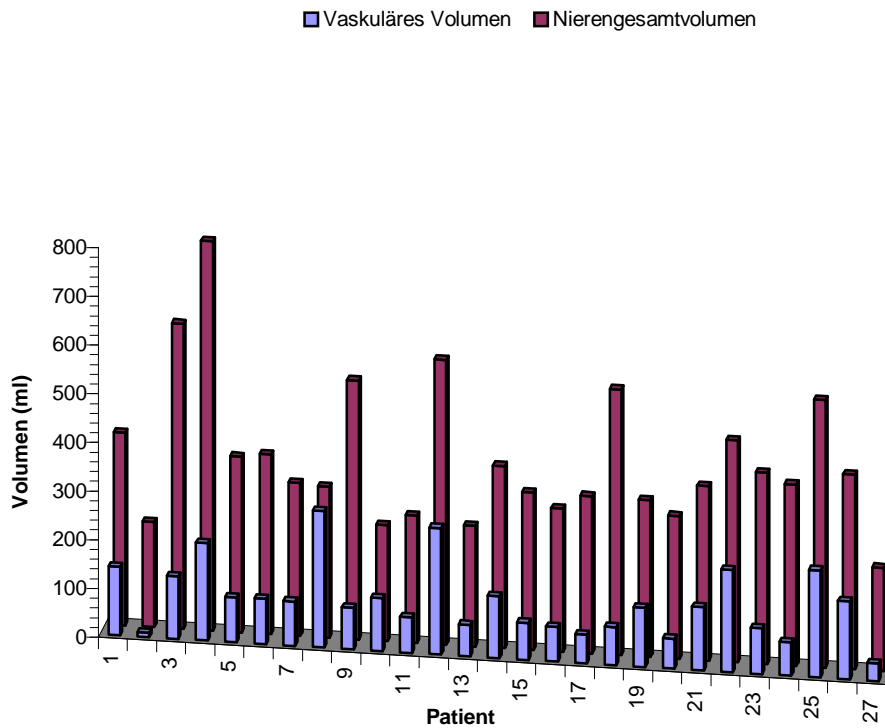


Abbildung 12 Vaskuläres Kompartiment in ml (vordere Säule) gegenüber dem Nierengesamtvolumen in ml (hintere Säule) für jeden Patienten (n=27).

3.5 Plasmaclearance versus Nierenvolumen und Alter

Es stellte sich ein Zusammenhang zwischen der Plasmaclearance und dem Nierenvolumen, sowie auch eine negative Korrelation zwischen Plasmaclearance und Alter heraus (Abb. 13-14).

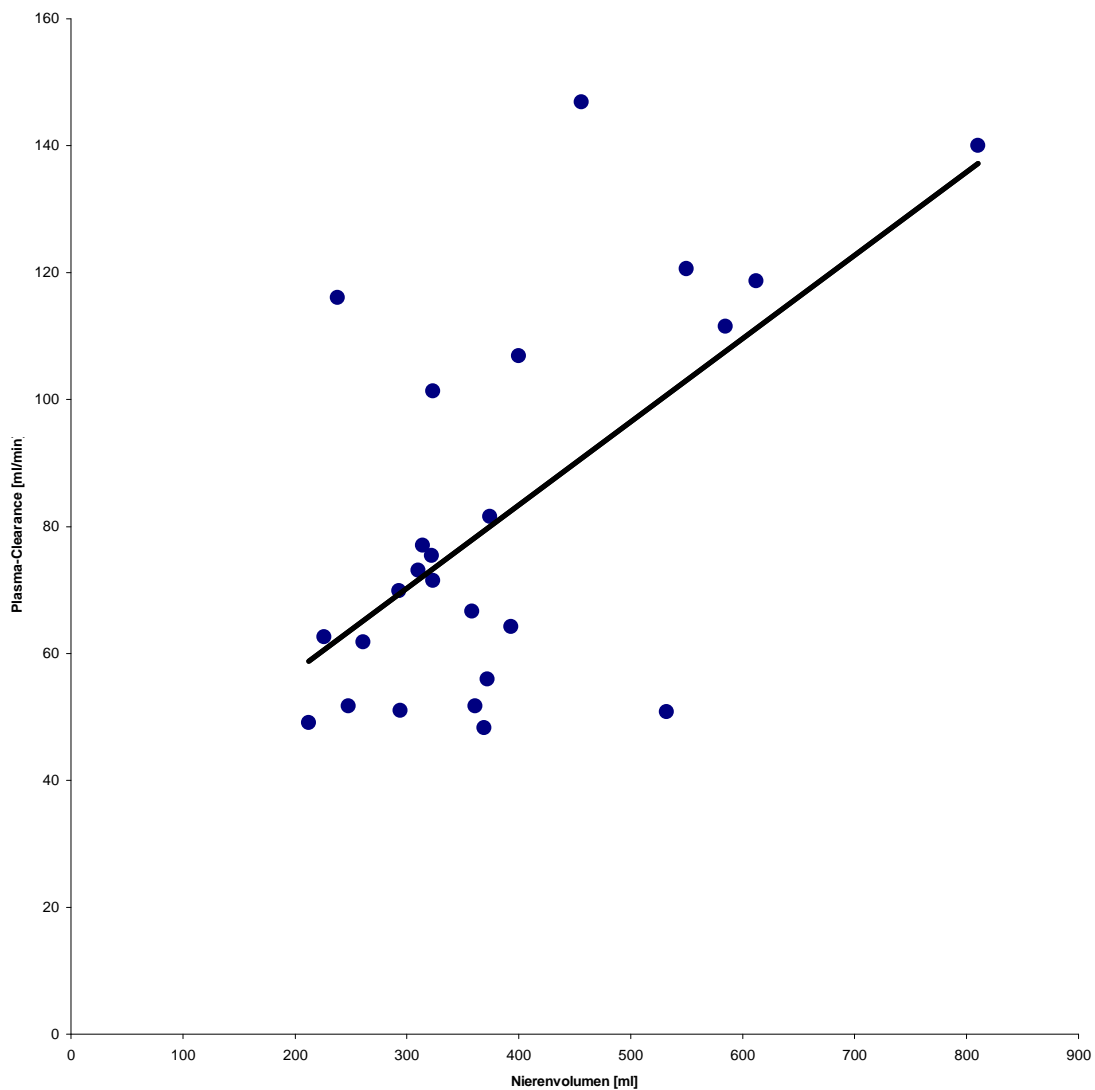


Abbildung 13 Korrelation ($r=0,61$) zwischen Plasmaclearance (ml/min) und Nierenvolumen (ml) ($y=30,9+0,13x$; $n=25$).

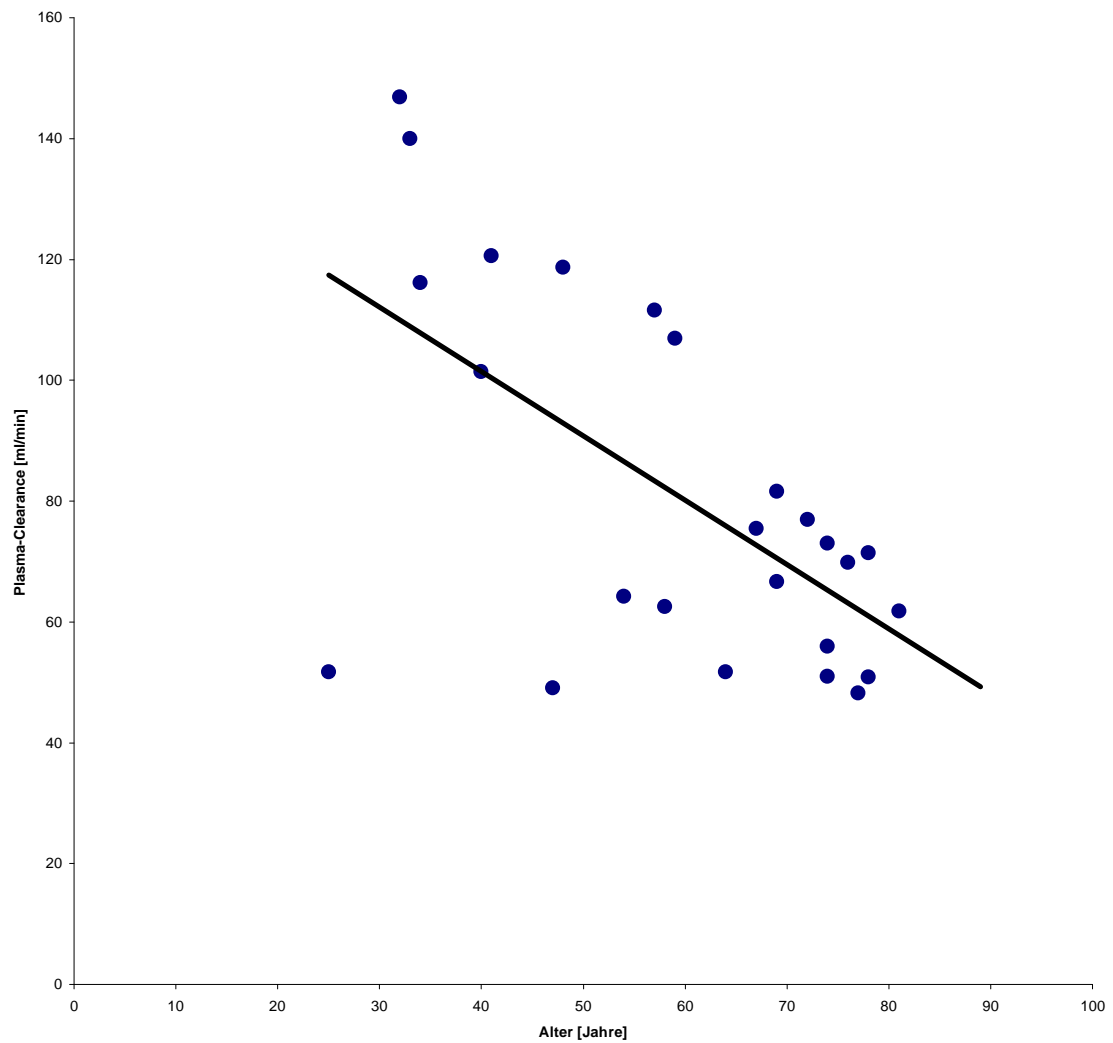


Abbildung 14 Korrelation ($r=0,61$) zwischen Plasmaclearance (ml/min) und Alter des Patienten in Jahren ($y=143,9-1,06x$; $n=25$)

3.6 Hämatokrit versus CT-Dichte der Aorta

Aus den gewonnenen Daten zeigte sich der bekannte Zusammenhang zwischen Nativ-Aortendichte und Hämatokrit des Patienten (Abbildung 15).

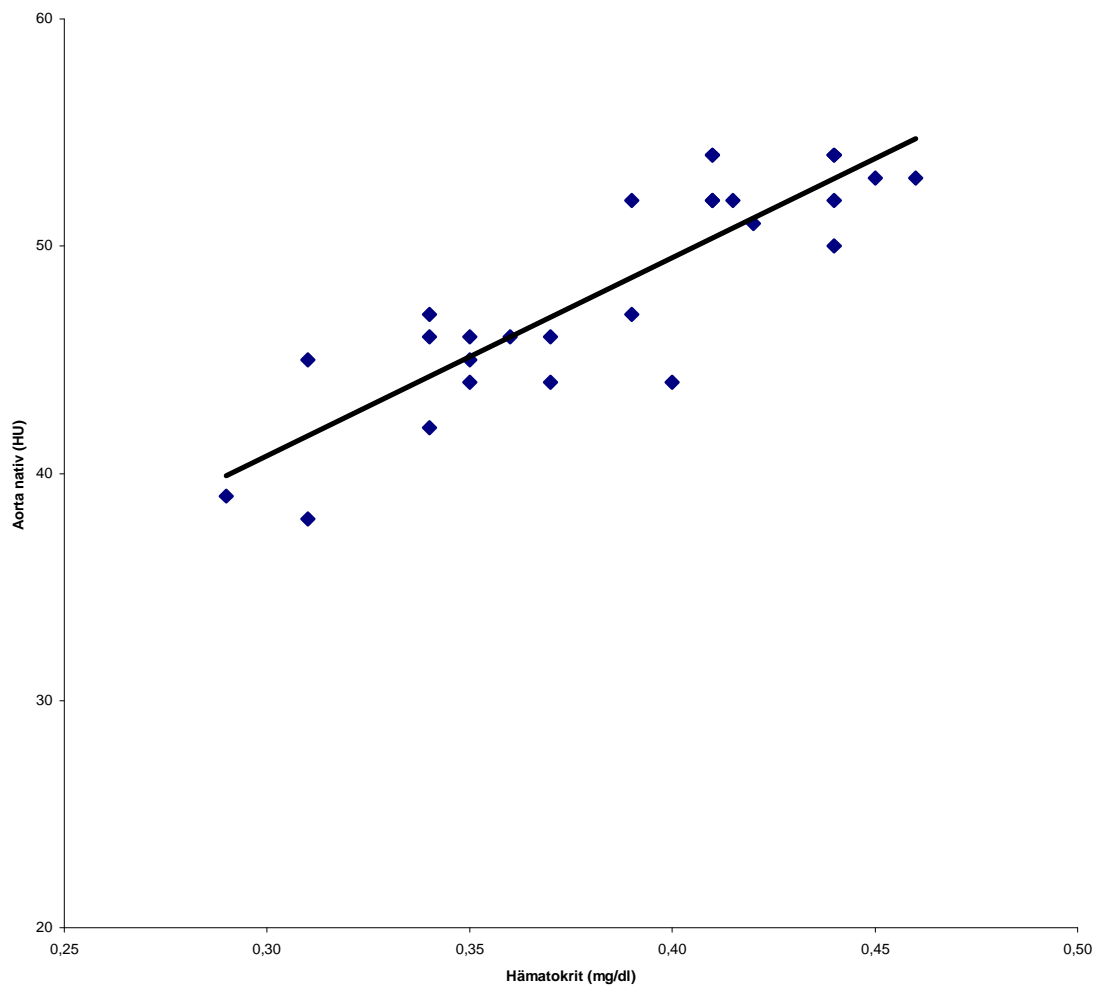


Abbildung 15 Korrelation ($r=0,87$) zwischen Nativ-Aortendichte (HU) und dem Hämatokrit des Patienten (mg/dl); ($y=87,3+14,6x$).

4 Diskussion

Zur Berechnung der CT-Clearance ist es erforderlich, die Nieren unverstärkt und zweimalig nach Kontrastmittelapplikation zu scannen.

Organdichte und –volumen lassen sich mit heutigen CT-Geräten sehr exakt bestimmen [Breiman et al. 1982]. Die Ermittlung der Aorten-Dichte-Kurve (Abb. 5) erwies sich als problematisch. Durch das Studiendesign dieser Arbeit erhält man bezüglich der Aortendichte lediglich Daten aus zwei kürzeren Zeiträumen, von jeweils 20 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation (s. p. i.). Da die gesamte Fläche unter der Kurve einen Zeitraum von 100 s. p. i. beinhaltet, mussten die Werte über die verbleibenden 60 Sekunden extrapoliert werden. Insbesondere der Peak der Aortenkurve wurde in den meisten Untersuchungen nicht erfasst.

In zukünftigen Untersuchungen ist es erstrebenswert, die Aorten-Dichte-Kurve genauer zu bestimmen. Dies ist möglich, indem man ausschließlich die Bolustracking-Technik benutzt, und zusätzlich einige dosisreduzierte Einzelschnitte zwischen arterieller und parenchymatöser Phase einfügt.

Die mittlere CT-Clearance von 149 ml/min lag nur gering über der für junge gesunde Menschen zu erwartenden glomerulären Filtrationsrate von 120 ml/min. Die Messwerte zum Nierenvolumen, die aus den CT-Daten mittels ROI-Technik erhoben wurden, lagen mit 388 ml (mittleres Gesamtnierenvolumen) im Bereich der Norm, welcher mit 300 ml bzw. 0,5 % des Körpergewichtes angegeben wird [Silbernagl, Despopoulos 1991].

Der berechnete mittlere Anteil des vaskulären Raumes lag bei 30 % für beide Nieren, was exakt mit der bekannten Größe übereinstimmt [Dawson, Peters 1993].

Aus den Daten der Kontrastmittelclearance war der physiologische Abfall der Clearance im Alter ableitbar. Ab einem Lebensalter von 80 Jahren wird eine Verringerung der Clearance, im Vergleich zum jungen Erwachsenen, von bis zu 50 % angegeben [Hick 2002].

In der Gruppe der über 60-jährigen lagen die ermittelten Daten zur mittleren Plasmaclearance um ca. 35 % niedriger als bei den 25- bis 59-jährigen (Abb. 14).

Mit einer Korrelation von $r = 0,61$ zeigte sich ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen Nierenvolumen und Plasmaclearance (Abb. 13). Hierdurch wird die ursächliche Beziehung zwischen Nierenvolumen und Clearancefunktion sichtbar.

Mit zunehmendem Hämatokrit vergrößerte sich die, in der CT messbare Dichte des Aortenlumens (Abb. 15). Dieser Zusammenhang ergibt sich, aufgrund des erhöhten korpuskulären Anteils bei steigendem Hämatokrit, und der damit einhergehenden höheren Röntgendichte.

Im Verlauf der Messungen des Nierenvolumens nach Kontrastmittelgabe, war ein Volumenanstieg um ca. 9 % zwischen nativer und arterieller Spirale bzw. ein Anstieg um ca. 18 % zwischen arterieller und Parenchymphase zu beobachten.

In anderen Studien wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Frennby und Mitarbeiter diskutierten als mögliche Ursache eine kontrastmittelinduzierte Diurese von viskösem Urin. Sie begründeten damit eine Auftreibung der Tubuli, und dadurch des gesamten Nierengewebes. Wahrscheinlicher erscheint jedoch eine artifizielle Volumenzunahme durch das manuelle Zeichnen der ROI [Frennby et al. 1995].

Die Werte der Kontrastmittel-Plasmaclearance lagen im Mittel um 17 ml/min unter denen der CT-Clearance. Die von uns gefundene Regressionsgerade hat annähernd eine Steigung von eins, aber einen Achsenabschnitt von 16 ml/min. Einzelne Messungen zeigten eine starke Abweichung der CT-Clearance vom Referenzverfahren (Abb. 7).

Zu berücksichtigen ist hierbei, dass Kontrastmittelclearance und CT-Clearance geringfügig verschiedene Vorgänge sind:

Die CT-Clearance berechnet die Kontrastmittelaufnahme der Niere während der Messperiode. Deshalb repräsentiert sie nur den renalen Anteil der Clearance.

Die Plasmaclearance misst die Gesamtkörperclearance des Kontrastmittels. Diese bezieht die extrarenale Clearance mit ein, welche in der Literatur für Iohexol mit ca. 2 ml/min beschrieben wird [Frennby 1996].

Anhand eines Ausreißers kann eine weitere Ursache für das Überschätzen der Kontrastmittelclearance durch die CT-Clearance erläutert werden:

Beim Vergleich von Kontrastmittel- und CT-Clearance lag ein Patient jenseits zweier Standardabweichungen. Es war ein 48-jähriger Mann mit schwerer, beidseitiger Pyelonephritis, welche einen Anstieg des Gesamtnierenvolumens auf 627 ml bedingte (Patient 03 in Tabelle 1). Ursache war ein Ödem, also eine Vergrößerung des interstitiellen Raumes.

Das Interstitium bleibt jedoch, als dritter Raum, in Patlaks Modell völlig unberücksichtigt.

Nach Kontrastmittelinjektion kommt es zu einem Übertritt von Kontrastmittel aus dem Intravasalraum in das Interstitium. Das in dieser Arbeit verwendete Modell schreibt diese Kontrastmittelmenge der Clearance zu.

Da der interstitielle Raum der gesunden Niere relativ klein ist [Dawson, Peters 1993], [Blomley, Dawson 1996], kann der Fehler im Normalfall vernachlässigt werden. Liegt jedoch ein pathologischer Prozess vor, der eine ödematöse Erweiterung des interstitiellen Raumes verursacht (Pyelonephritis), vergrößert sich dieser sogenannte Interstitium-Fehler. Abbildung 16 demonstriert den Zusammenhang.

Da das Interstitium nicht direkt gemessen wurde, wird in der Graphik das Nierenvolumen als Surrogatparameter verwendet.

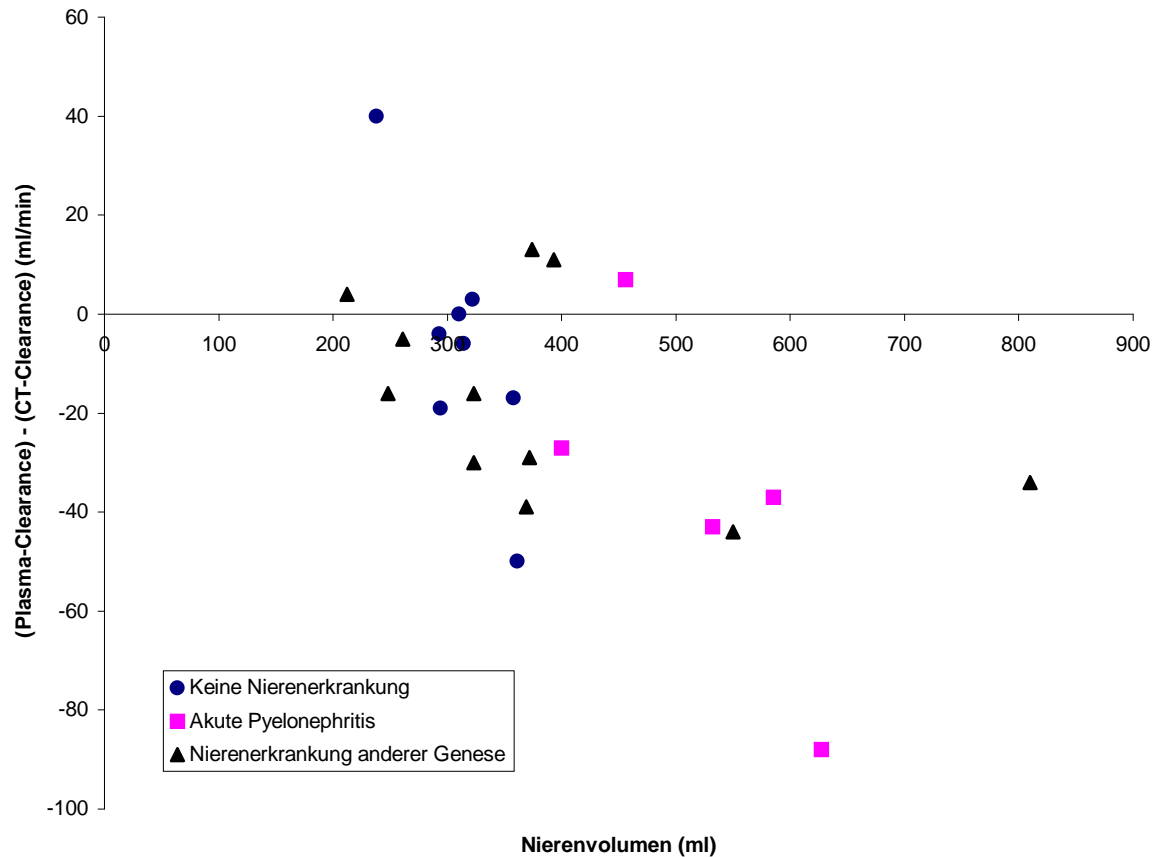


Abbildung 16 Abweichung der Methoden voneinander (Plasmaclearance subtrahiert von der CT-Clearance), aufgetragen gegen das Nierenvolumen. Patienten mit akuter Pyelonephritis bilden eine Gruppe mit höherem Nierenvolumen, und größeren Abweichungen der zwei Methoden voneinander. Dort liegt die CT-Clearance im Vergleich zur Plasmaclearance deutlich höher (zu sehen im unteren rechten Quadranten).

Durch den Interstitium-Fehler kommt es zu einer Überschätzung der globalen CT-Clearance im Vergleich zur Plasmaclearance.

Dadurch erklärt sich möglicherweise auch die oben genannte geringfügige Abweichung der mittleren globalen CT-Clearance von den bekannten physiologischen Werten.

Diese Einschränkung durch den Interstitium-Fehler gilt gleichermaßen für die in früheren Studien eingesetzte Ein-Schnitt-Technik, wie für die Gesamt-Volumen-Messung dieser Arbeit.

Korreliert man die Ergebnisse für die getrennte Nierenfunktion der CT-Clearance mit den Ergebnissen der Szintigraphie, ergibt sich eine Regressionsgerade mit der Steigung von 0,58 (Abb.9).

Das bedeutet, dass die CT-Clearance im Vergleich zur Szintigraphie die geschädigte Niere in ihrer Funktion überschätzt (Abb. 10).

Die in vorliegender Arbeit in der Szintigraphie verwendeten Substanzen MAG_3 und DMSA werden aktiv von den Tubuluszellen aufgenommen.

DMSA akkumuliert in den Zellen, wohingegen MAG_3 diese ins Tubuluslumen verlässt. Beide Substanzen messen die Menge der aktiven Tubuluszellen und ergeben vergleichbare Werte zur seitengetrennten Nierenfunktion [Llamas-Elvira et al. 1989].

Die CT-Clearance misst die Clearance des Kontrastmittels und deshalb die glomeruläre Filtrationsrate. Die angewendeten szintigraphischen Untersuchungen beurteilen dagegen die tubuläre Funktion.

Eine Erklärung für das Überschätzen der Nierenfunktion durch die CT-Clearance im Vergleich zur Szintigraphie könnte sein, dass z.B. bei ischämischer renaler Schädigung oder bei obstruktiver Nephropathie, die tubuläre Funktion früher gestört ist als die glomeruläre Filtration [Thomsen 1987]. Eine solche Störung wäre also zu einem frühen Zeitpunkt mit der Szintigraphie nachweisbar, jedoch noch nicht mit der CT-Clearance.

In der Vergangenheit wurden eine Reihe verschiedener Verfahren zur Messung der seitengetrennten Nierenfunktion mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie veröffentlicht.

Frennby und Mitarbeiter bestimmten die relative glomeruläre Filtrationsrate aus Daten einer kontrastmittelverstärkten Computertomographie und einer ^{99m}Tc -DTPA-Szintigraphie. Vor und nach Kontrastmittelapplikation scannten sie jeweils zehn Parenchymschichten, die sie zur Dichtemessung heranzogen.

Der Zuwachs der kontrastmittelbedingten Dichtewerte im CT wurde als proportional zur glomerulären Filtrationsrate beschrieben. Die Werte der relativen glomerulären Filtrationsrate aus der Computertomographie korrelierten signifikant mit denen der Szintigraphie ($r = 0,98$) [Frennby et al. 1995].

In einer von Tsushima veröffentlichten Studie zog man eine 10 mm dicke Schichtaufnahme exemplarisch für das gesamte Nierengewebe heran. Diese wurde nach Kontrastmittelapplikation insgesamt 19 Mal gescannt.

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich auf 85 Sekunden. Über diese Zeit wurde der Patient repetitiv aufgefordert die Luft anzuhalten, um über die gesamte Zeit die ausgewählte Nierenregion wiederholt auf gleicher Höhe zu treffen.

Das Kontrastmittel (40 ml) wurde kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/s injiziert. Die Studie umfasste 82 gesunde und 42 diabetische Nieren. In einem Vergleich von Kontrastmittelclearance und Serum-Kreatinin-Clearance bei 28 Patienten mit normaler und verminderter Nierenfunktion erhielt man eine Korrelation von $r = 0,85$ [Tsushima 1999].

Tsushima und Mitarbeiter berechneten in einer weiteren Studie die „Gesamt-Nieren-Clearance“. Sie extrapolierten wieder aus einer exemplarischen Schicht. Untersucht wurden 24 Patienten. Auf die in einer seriellen Computertomographie gewonnenen Daten, wurde die Patlak-Plot-Methode angewendet. Die Werte multiplizierten sie mit dem individuellen Nierenvolumen aus einer zweiten Computertomographie.

Die Ergebnisse wurden mit der 24-Stunden-Kreatinin-Serum-Clearance verglichen und es ergab sich eine Korrelation von $r = 0,87$ [CT-Clearance (Ein-Schnitt-Technik) = $0,64 * Cl(24\text{-h-Serumkreatinin}) + 29,2$ (ml/min); $n = 24$]. Die Patienten waren Diabetiker, teilweise mit renaler Dysfunktion.

Tsushima erhielt u.a. folgende (Ausreißer-) Ergebnisse: Bei einem Patienten wurde über die dynamische Computertomographie (Patlak-Plot-Methode) eine GFR von 40 ml/min bestimmt, obwohl eine Kreatininclearance von 10 ml/min vorlag. Bei einer Gruppe von sechs Patienten, mit einer Kreatininclearance von ca. 75 ml/min lag, ergaben die Werte der dynamischen Computertomographie eine Clearance von 45 - 125 ml/min. Das Ausmaß der Ausreißer bei Tsushima ist dem, in dieser Studie ähnlich.

Tsushima fand eine Tendenz zur Unterschätzung der 24-Stunden-Kreatininclearance durch die CT-Clearance, welche am deutlichsten bei Patienten mit höheren Clearancewerten zu beobachten war. Als Hauptursache wurde von den Autoren der nephrotoxische Effekt des Kontrastmittels diskutiert, obwohl nur eine kleine Menge von 40 ml Kontrastmittel verwendet wurde [Tsushima et al. 1999].

Unserer Ansicht nach, ist der direkte Einfluss (innerhalb der ersten zwei Minuten) von Kontrastmittel auf die GFR nicht weit genug untersucht, um diese Frage abschließend zu beantworten.

Die genannten früheren Studien, welche die Möglichkeit der Kontrastmittelclearance-Messung mit dynamischer Computertomographie untersuchten, benutzten die serielle Computertomographie: Ein einzelner Schnitt der Niere, gewöhnlich in Höhe des Hilus, wurde nach Injektion eines relativ kleinen Kontrastmittelbolus wiederholt abgetastet.

In allen Studien wurden nur Untersuchungen in serieller CT-Technik durchgeführt. Die erhaltenen Werte zur Nierenfunktion wurden zum Teil lediglich mit physiologischen Werten aus der Literatur verglichen [Blomley et al 1993; Dawson, Peters 1993; Blomley, Dawson 1996; Tsushima 1999].

Es bestehen drei Nachteile durch den Gebrauch einer seriellen Computertomographie, im Gegensatz zu dem, in dieser Arbeit vorgestelltem Verfahren:

- Es existiert eine Fehlerquelle durch die Atemverschieblichkeit.
- Die Extrapolation auf nicht gescanntes Nierenparenchym ist unphysiologisch.
- Ein serielles CT ist kaum in ein Routineprotokoll integrierbar.

Im Einzelnen: Ein Untersuchungsgang in serieller Technik dauert ca. 85 Sekunden [Tsushima, Tsushima et al. 1999]. Während dieser Zeit muss der Patient atmen, und es kommt zu einer Änderung der Position der Niere im Strahlenfeld. Eine Abweichung von der initialen Position des Patienten von nur einem Millimeter, ist bei einer Schichtdicke von 10 mm, schon von erheblicher Relevanz [Tsushima et al. 1999].

Mit der Spiral-Technik ist die absolute Lage der Niere in Bezug zum Scanner irrelevant. Entscheidend ist es, das gesamte Nierenvolumen während des Abtastvorgangs einer Phase ohne Bewegung zu scannen. Dies bereitet bei einer Scan-Dauer von ca. 10-20 Sekunden pro Phase kein wesentliches Problem.

In allen genannten Arbeiten wird der, aus einem exemplarischen Schnitt (10 mm) erhaltene Clearancewert, auf das Gesamtvolumen der Niere hochgerechnet. Dieses Vorgehen vernachlässigt mögliche Inhomogenitäten im Parenchym, und somit lokale Unterschiede der glomerulären Filtrationsrate. Diese Inhomogenitäten kommen aber gerade bei pathologisch verändertem Nierenparenchym (z.B. wenig differenziertes Tumorgewebe) vor. Insofern stellt die Extrapolation ein unphysiologisches Vorgehen dar.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode ist einfacher in einen üblichen Untersuchungsgang einer abdominellen Computertomographie zu integrieren, da nicht eine einzelne Schicht wiederholt gescannt werden muss. Weiter ist nur ein einziger Kontrastmittelbolus nötig.

Hauptvorteile der älteren, seriellen CT-Technik sind der Erhalt exakterer Informationen zur Aorten-Dichte-Kurve, und somit mehr Daten zur Errechnung der glomerulären Filtrationsrate.

Die Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion mit der vorgestellten CT-Clearance ist aufgrund der Strahlenbelastung nur dann berechtigt, wenn zusätzlich eine Indikation zur Durchführung einer abdominellen, kontrastunterstützten Computertomographie besteht.

Die Nierenfunktionsanalyse über die CT-Clearance im sog. „Huckepackverfahren“ durchzuführen, wäre demnach bei folgenden klinischen Fragestellungen sinnvoll:

- Computertomographie zur Diagnose und zum Staging eines Nierenzellkarzinoms. Zur Dosisregulation einer zytostatischen Therapie könnte gleichzeitig die glomeruläre Filtrationsrate bestimmt werden.
- Vor einer Nephrektomie, bei z. B. chronischer Harnstauungsniere oder chronischer Pyelonephritis. Einerseits zur Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, und gleichzeitig zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate der geschädigten, wie der gesunden Niere. Dies könnte dem Kliniker als Entscheidungshilfe bezüglich der Therapieoptionen: Nierenerhalt, Nephrektomie oder nephronschonende Operation dienen.
- Computertomographie im Rahmen von Obstruktionen der ableitenden Harnwege bedingt durch pelvine oder abdominelle Raumforderungen. Neben Erkenntnissen über morphologische Ursachen würde hierbei zusätzlich die genaue renale Restfunktion ermittelt.

Zusammengefasst liefert dieses Verfahren immer dann beide Parameter in einem Untersuchungsgang, wenn sowohl die Bildgebung der anatomischen Verhältnisse, als auch die Kenntnis der Nierenfunktion bedeutend ist.

Der zusätzliche Messaufwand ist gering. Ein übliches Untersuchungsprotokoll einer routinemäßigen, kontrastmittelgestützten Spiralcomputertomographie zur Untersuchung des Abdomens bzw. der Nieren, ist dabei nur um zwei Spiralen zu erweitern.

Die Strahlendosis nimmt nur gering zu. Die benötigte Kontrastmitteldosis ist nicht höher, als die normalerweise in einer kontrastmittelverstärkten Computertomographie gebrauchte. Der zusätzliche Zeitaufwand bleibt ebenfalls gering.

Ein wichtiger Vorteil dieser Technik ist, dass dem Patienten eine zusätzliche nuklearmedizinische Nierenfunktionsdiagnostik (Szintigraphie) mit einem erhöhten Aufwand von Zeit, Transport und Kosten erspart bleibt.

5 Zusammenfassung

Das in dieser Arbeit neu vorgestellte Verfahren zur Messung der seitengetrennten Nierenfunktion mittels mehrphasiger Computertomographie beruht auf einem Zwei-Kompartiment-Modell, dem sogenannten Patlak-Plot. Im Gegensatz zu älteren Studien wird mittels Spiral-Computertomographie das gesamte Nierenvolumen erfasst. Dadurch wird die Extrapolation der Nierenfunktion aus den Daten einer einzelnen Nierenschicht umgangen. Dies ist eine mehr physiologische Vorgehensweise, da Inhomogenitäten des Nierenparenchyms berücksichtigt werden.

Ein zusätzlicher Vorteil der hier vorgestellten Methode, ist die einfache Bestimmung der seitengetrennten Clearance aus einem wenig erweiterten CT-Abdomen-Protokoll, wie es in der klinischen Routine Verwendung findet. Das methodische Hauptproblem des Patlak-Plot-Verfahrens ist die Vernachlässigung des Interstitiums. Dieser Fehler betrifft jedoch die Einzelschicht-Methode gleichermaßen. Der Nachteil des, in dieser Arbeit verwendeten CT-Protokolls, ist die notwendige Extrapolation der Kontrastmittelanflutung, aufgrund zu weniger Daten zur Aorten-Dichte-Kurve. In zukünftigen Studien wäre eine Weiterentwicklung der Methode, im Hinblick auf eine genauere Abtastung der Aortenkurve, von großem Interesse.

Aufgrund der Strahlenbelastung, ist die Durchführung der CT-Clearance nur dann zu empfehlen, wenn eine zusätzliche Indikation zu einer abdominalen kontrastgestützten Computertomographie besteht. Anderenfalls bleibt die Szintigraphie Methode der Wahl. Für die CT-Clearance wären folgende Indikationen denkbar:

- CT bei Lymphom bzw. Karzinom vor nephrotoxischer Chemotherapie
- CT bei Verdacht auf renalen Tumor oder Nierenatrophie vor Nephrektomie zur Funktionsbestimmung der geschädigten und der gesunden Niere

Im Ergebnis ist die CT-Clearance vorteilhaft, wenn sowohl die Bildgebung der anatomischen Verhältnisse, als auch die Kenntnis der Nierenfunktion für Diagnose und Therapie relevant sind. Denn bei der CT-Clearance können beide Parameter in einem Untersuchungsgang und mit hoher Genauigkeit ermittelt werden. Die Übertragung des Verfahrens auf die Kernspintomographie wäre, aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, von weiterem großen Interesse.

5.1 Summary

CT-clearance is an extension of the Patlak-Plot method as it measures the whole kidney volume instead of performing a one slice serial CT of the kidney. The advantage of measuring the whole kidney volume is to get rid of the need to extrapolate whole kidney clearance from single-slice data, which is subject to errors, especially in inhomogeneous kidney disease. Another advantage is the fact, that CT-clearance can be calculated from CT-data generated with common clinical three-phase protocols for kidney examinations.

The major methodical problem using the Patlak-Plot technique to measure renal clearance seems to be ignoring the interstitial space. A major drawback of the applied protocol is the lack of information of the input function, with the need to extrapolate large portions of the aortic concentration curve. It would be possible to get this data by additional slices.

Because of the radiation dose caused by CT, determination of CT-clearance would be recommended only if the CT was performed for answering further clinical questions. If there is no clinical indication to perform CT, the differential renal function should be determined by scintigraphy.

Adequate indications for measuring glomerular filtration rate with CT-clearance might be CT for lymphoma or cancer before potentially nephrotoxic chemotherapy or CT in case of a suspected renal tumor or mass, chronic hydronephrosis or atrophic kidney, if nephrectomy is planned, to estimate the function of the healthy and the damaged kidney. In this case, calculating CT-clearance might help the clinician to decide between preserving the damaged kidney, nephrectomy or nephron sparing surgery. No additional renal scintigraphy would be necessary.

In Conclusion, CT-clearance is in those cases advantageous if both, information about the anatomic circumstances and data about renal function are needed.

Because of the radiation in CT the transmission of this method to the MRI would be of great further interest.

6 Literaturverzeichnis

Becker CR, Schatzl M, Feist H, Bauml A, Bruning R, Schopf UJ, Reiser MF.

Radiation exposure during CT examination of thorax and abdomen. Comparison of sequential, spiral and electron beam computed tomography.

Radiologe 38, 9 (1998) 726-9

Bland JM, Altman DG.

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.

Lancet, February 8 (1986) 307-10

Blomley MJK, Coulden R, Bufkin C, Lipton MJ, Dawson P.

Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion.

Invest Radiol 28, 5 (1993) 72-77

Blomley MJK, Dawson P.

Review article: The quantification of renal function with enhanced computed tomographie.

Brit J Radiol 69 (1996) 989-95

Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, Glennly R, Akwari OE, Heaston DK, Moore AV, Ram PC.

Volume determinations using computed tomography.

AJR Am J Roentgenol 138, 2 (1982) 329-33

Bröchner-Mortensen J.

A simple method for the determination of glomerular filtration rate.

Scand J Clin Lab Invest 30 (1972) 271-74

Brown SCW, O'Reilly PH.

Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard.

J Urol 146 (1991) 675-79

Bubeck B.

Technetium-99m-MAG3 für die nuklearmedizinische
Nierenfunktionsdiagnostik. Verlag Hans Huber Bern (1991)

Bubeck B.

Plasma concentrations under consideration of body dimensions: a general
requirement for single-sample clearance determinations.

J Nucl Med. 33 (1992) 629-30

Bubeck B, Brandau W, Eisenhut M, Weidenhammer K, Georgi P.

The tubular extraction rate (TER) of Tc99m MAG-3: A new quantitative
parameter of renal function.

Nuc Compact. 18 (1987) 260-67

Dawson P, Peters M

Functional imaging in computed tomography – The use of contrast-enhanced
computed tomographie for the study of renal function and physiologie.

Invest Radiol 28, 5 (1993) 79-84

Dean PB, Plewes DP.

Contrast media in computed tomography. In: Sovak M (ed) Handbook of
experimental Pharmacology. Vol. 73, Springer Berlin (1984) 479-523

Florijn KW, Barendregt JNM, Lentjesm EGWM, Dam, van W, Prodjosudjadi W,

Saase, van JLCM, Es, van LA; Chang PC.

Glomerular filtration rate measurement by „single shot“ injection of inulin.

Kidney International Vol. 46 (1994) 252-59

Frennby B, Sterner G, Almen T, Chai CM, Jonsson BA, Mansson S.

Clearance of iohexol, chromium-51-ethylenediaminetetraacetic acid, and
creatinine for determining the glomerular filtration rate in pigs with normal renal
function: comparison of different clearance techniques.

Acad Radiol 3, 8 (1996) 651-9

Frennby B, Almén T, Lilja B, Eriksson L-G, Hellsten S, Lindblad B, Nilsson M,

Nyman U, Törnquist C.

Determination of the relative glomerular filtration rate of each kidney in man.
Comparison between iohexol CT and 99mTc-DTPA scintigraphy.

Acta Radiologica 36 (1995) 410-17

- Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, Daina E, Remuzzi G.
Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. J Am Soc Nephrol 6, 2 (1995) 257-63
- Hertel A, Hör G.
Niere und ableitende Harnwege in: Nuklearmedizin Hrsg.: Büll U, Schicha H et al. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1994) 307-35
- Hick C, Hick A.
Kurzlehrbuch Physiologie. 4.Auflage Urban und Fischer (2002).
- Klinke R, Silbernagl S.
Lehrbuch der Physiologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 2.Auflage (1996)
- Kretschko J, Wellner U.
Dosimetrie und Strahlenschutz in: Nuklearmedizin Hrsg.: Büll U, Schicha H et al. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1994) 139-55
- Llamas-Elvira JM, Martinez-Paredes M, Jimenez-Heffernan A, Sopena R, Requena MJ, Gonzales FM, Torres M, Mateo A.
99Tcm-MAG3 for quantitation of differential renal function.
Nuclear Medicine Communications 10 (1989) 759-64
- Mende T, Hennig K, Woller P.
Methodische Bestimmung für ein optimales Verfahren zur Bestimmung der renalen Clearance.
Radiobiol Radiother 2 (1978) 213-18
- Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD.
Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J Cereb Blood Flow Metabol 3, 1 (1983) 1-7
- Rutland MD.
Glomerular Filtration Rate without blood sampling.
Nuclear Medicine Communications 4 (1983) 425-33
- Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G.
Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog.
Am J Physiol 181 (1955) 330-36

Schering Monograph Iopromide Ultravist.

More than ten Years of Clinical Experience.

Silbernagl S, Despopoulos A.

Taschenatlas der Physiologie Thieme Verlag Stuttgart 4.Auflage (1991)

Thomsen HS, Hvid-Jacobsen K, Meyhoff H-H, Nielsen SL.

Combination of DMSA-Scintigraphy and Hippuran renographie in unilateral obstructive nephropathie – Improved prediction of recovery after invention.

Acta Radiologica 28; Fasc.5 (1987) 653-55

Tsushima Y.

Functional CT of the kidney.

Eur J Radiol 30 (1999) 191-97

Tsushima Y, Blomley MJK, Kusano S, Endo K.

Use of contrast-enhanced computed tomography to measure clearance per unit renal volume: a novel measurement of renal function and fractional vascular volume.

Am J Kid Dis 33 (1999) 754-60

Woller P, Hennig K, Mende T.

Möglichkeiten zur Bestimmung der renalen Clearance – Systematik und kritische Sichtung.

Radiobiol Radiother 2 (1978) 203-11

Danksagung

Die durchgeführten Untersuchungen waren nur mit Hilfe mehrerer Seiten möglich. Mein Dank gilt dem Doktorvater Prof. Dr. W. S. Rau, sowie den beteiligten Mitarbeitern der Abteilung für diagnostische Radiologie des Uni-Klinikums Gießen.

Insbesondere möchte ich meinem Betreuer PD Dr. N. Hackstein danken, mit dessen großer Hilfe nur, diese Arbeit entstehen konnte.

Weiterer Dank gilt der Abteilung für Nuklearmedizin des Klinikums Gießen und allen Helfern. Hier vor allem Dr. M. Puille, mit dessen freundlicher Unterstützung die szintigraphischen Untersuchungen durchgeführt werden konnten.

Ich danke Thilo und Sarah für Korrekturen und wichtige Hinweise zur Textgestaltung. Meinen Eltern danke ich ihre Geduld.

Lebenslauf

Oliver Scharwat geboren am 7. Juni 1974 in Bonn,
wohnhaft in 50668 Köln, Weidengasse 89.

- Schulausbildung: 1984 – 1993 Erftgymnasium in Bergheim/ Erft mit Hochschulreife
- Zivildienst: 08/93 – 02/95 Ausbildung zum Rettungssanitäter beim Malteser Hilfsdienst in Bedburg/ Erft. Mitarbeit im Rettungsdienst und Krankentransport
- Medizinstudium: 03/95 – 09/00 an der Justus-Liebig-Universität Gießen.
2. Staatsexamen im September 2000.
Nebentätigkeit: 1997 – 2000 Betreuung und Krankentransport intensivpflichtiger Patienten (Intensivtransportsystem, Klinikum Gießen).
- Praktisches Jahr: 10/00 – 10/01 Kreiskrankenhaus Dormagen, Wahltertial: Anästhesie mit 3. Staatsexamen am 24.10.2001
10/01 – 04/02 Weiterführung der Dissertation
- Arzt i. Praktikum: 04/02 – 09/03 vollstationäre und akutpsychiatrische Abteilung der Tagesklinik Alteburgerstraße in Köln.
- Vollapprobation: seit 1. Oktober 2003 Approbation als Arzt
- Assistenzarzt: seit 10/03 neurologische Abteilung der Rhein-Sieg-Klinik, Klinik für neurologische und orthopädische Rehabilitation in Nümbrecht.

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Köln, November 2004